

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd



Epidemiologický vývoj léčby benigní hyperplazie prostaty

Epidemiological trends of treatment benign prostate hyperplasia

diplomová práce

školitel: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

školitel specialista: MUDr. Miroslav Louda, Ph.D.

Hradec Králové, 2009

Bc. Eva Němečková

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a vypracovala jsem ji samostatně. Veškerá použitá literatura a zdroje, z kterých jsem čerpala, řádně cituji v seznamu použité literatury a zdrojů.

4.5.2009

.....

Děkuji Doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc., MUDr. Miroslavovi Loudovi, Ph.D. z Urologické kliniky ve FN Hradci Králové, NFZ ve Varšavě, Ing. Tadeuszi Kowalskiému DrSc., h. Doc. MUDr. Ivanovi Minčíkovi, Ph.D. a Aleně Komárové z Urologické kliniky FN s poliklinikou J. A. Reimana v Prešově, Mgr. Zuzaně Čižmárikové z Ministerstva zdravotnictví SR, Guidovi Fechnerovi M.D. z Kliniky a polikliniky urologie při Univerzitě v Bonnu, Andree Taucher z Urologické kliniky Landeskrankenhaus Universitätsklinikum v Grazu a Doc. RNDr. Petrovi Klemmerovi, CSc. za odbornou pomoc a ochotu při řešení mé diplomové práce.

OBSAH

ABSTRAKT	5
ABSTRACT.....	6
ÚVOD.....	8
TEORETICKÁ ČÁST	9
1. BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY	9
1.1. Etiopatogeneze	10
1.2. Epidemiologie	11
1.3. Vyšetření	12
ANAMNÉZA	12
I-PSS.....	12
PER RECTUM	13
VYŠETŘENÍ MOČI.....	13
STANOVENÍ HLADINY PSA	13
MĚŘENÍ KONCENTRACE KREATININU	14
ZOBRAZOVACÍ METODY	15
FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ	15
ENDOSKOPIE	16
2. LÉČBA.....	17
2.1. Medikamentózní léčba	17
Alfablokátory (α -lytika).....	18
Inhibitory 5- α -reduktázy	19
Kombinovaná léčba	22
Fytoterapie	23
Tolterodin	24
Mepartricin	25
Atorvastatin	25
2.2. Watchful waiting (WW) – metoda pozorného sledování	25
2.3. Chirurgická léčba	26
TURP	27
TVPE	28
Laserová terapie.....	28
TUMT.....	31
TUNA	31
HIFU.....	31
Prostatické stenty	32
Kryoablační metody.....	32
2.4. Jiná léčba.....	33
BTX	33
Chemoablace absolutním alkoholem	34
PRAKTICKÁ ČÁST.....	35
1. Vývoj léčby v ČR.....	35
2. Přehled registrovaných léčiv v ČR v letech 1997 až 2008.....	42
3. Stanovení finančních nákladů léčby benigní hyperplasie prostaty TURP, TVPE a tamsulosinu	45
DISKUZE	54
ZÁVĚR	57
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	58

ABSTRAKT

Cíl práce: Práce měla za cíl sledovat vývoj terapie benigní hyperplazie prostaty (BHP) v České republice. V druhé části měla za úkol shrnout přehled registrovaných alfablokátorů a finasteridů v České republice v letech 1997 až 2008. V poslední části měla stanovit finanční náklady transuretrální resekce prostaty (TURP), transvezikální prostatektomie (TVPE) a roční léčby tamsulosinem ve Slovenské republice, v Polsku, ve Spolkové republice Německo, v Rakousku a ve Spojených státech amerických.

Metody: V první části byla použita data z Urologické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové za období 1997 až 2007. Sledoval se nárůst počtu pacientů, medikamentózní léčby a pokles chirurgických výkonů TURP a TVPE. Ke stanovení finančních nákladů v zahraničí byly zdroji dat zahraniční kliniky a odborné články.

Výsledky: Na Urologické klinice vzrostl počet pacientů s BHP z 1624 v roce 2003 na 2140 v r. 2007. Ročně bylo průměrně předepsáno 2491 receptů a průměrný počet návštěv na 1 pacienta s BHP byl 2,12. Na klinice se prováděla více TURP. Procentuální zastoupení TURP k počtu operovaných pacientů s BPH pokleslo z 11,76 % na 5,47 % v letech 2003 až 2007. U TVPE byl pokles z 1,24 % v r. 2006 na 0,56 % v r. 2007. Počet registrovaných alfablokátorů vzrostl z 5 na 54, finasteridů z 1 na 24 od r. 1997 do r. 2008. Roční náklady terapie tamsulosinem, TURP a TVPE jsou 103 €, 728 € a 648 € na Slovensku, 80 €, 461 € a 1308 € v Polsku, 265 €, 2700 € a 7000 € v Německu, 109 €, 3581 € a 5729 € v Rakousku a 463 €, 5174 € a 6473 € v USA.

Závěry: V posledních letech se upřednostňuje medikamentózní léčba BHP. Oproti chirurgické terapii je lacinější. Rozvoj farmakologické terapie souvisí také s nárůstem počtu léčivých přípravků na trhu.

ABSTRACT

Epidemiological trends of treatment benign prostate hyperplasia

Background: The purpose of the work was to follow up trends of treatment benign prostate hyperplasia (BPH) in Czech Republic. The aim of second part was to review the registered alpha-blockers and finasterides in Czech Republic from 1997 to 2008. The last part compares the expenses for transurethral resection of the prostate (TURP), transvesical prostatectomy (TVPE) and the annual treatment with tamsulosin in Slovakia, Poland, Germany, Austria and the United States of America.

Methods: The first part is based on data provided by the Urological Clinic of Faculty hospital in Hradec Králové for the decade 1997 - 2007. An increase was observed of the number of patients and the medical therapy and a fall of the surgical therapy of TURP and TVPE. Financial charges were based on informations from foreign clinics and articles.

Results: The number of patients with BPH increased from 1624 in 2003 to 2140 in 2007. There were on average 2491 prescriptions per year and the number of patient's visits was 2,12. TURP was practised more on the clinic. The percentage of patients with TURP decreased from 11,76 % to 5,47 % in years 2003 to 2007. TVPE fell from 1,24 % in 2006 to 0,56 % in 2007. The number of registered alpha-blockers increased from 5 to 54, of finasterides from 1 to 24 in 1997 to 2008. Annual costs of therapy using tamsulosin, TURP and TVPE were 103 €, 728 € a 648 € in Slovakia, 80 €, 461 € a 1308 € in Poland, 265 €, 2700 € a 7000 € in Germany, 109 €, 3581 € a 5729 € in Austria a 463 €, 5174 € a 6473 € in USA.

Conclusions: Medical therapy for BPH is more preferred in recent years. It is less expensive than surgical therapy. The increase of pharmacological treatment is connected with the increase of new drugs for BPH.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AISLP	Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
ATC skupina	Anatomicko-Terapeuticko-Chemická skupina
AUA	Americká urologická asociace
BACH	Boston Area Community
BHP	benigní hyperplazie prostaty
BPH	benign prostate hyperplasia
CT	počítačová tomografie
DHT	dihydrotestosteron
DRE	digitální rektální vyšetření
EUA	Evropská urologická asociace
HDL	high density lipoprotein
HIFU	transrektální fokusovaný ultrazvuk o vysoké intenzitě (high-intensity focused ultrasound)
HoLRP	holmiová laserová resekce prostaty
HoLEP	holmiová laserová enukleace prostaty
ILC	intersticiální laserová koagulace prostaty
I-PSS	dotazník (International prostatic symptom score)
KTP	kalium titanylfosfát
LDL	low density lipoprotein
LUTS	mikční symptomy dolních cest močových (lower urinary tract symptoms)
MR	magnetická rezonance
MTOPS	Medical therapy of prostatic symptoms trial
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PREDICT	Prospective randomised doxazosin and combination trial
PSA	prostatický specifický antigen
PVP	fotoselektivní vaporizace prostaty
PVR	postmikční reziduum
Q _{max}	hodnota maximálního průtoku moči při uroflowmetrii
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRUS	transrektální ultrazvuk (transrectal ultrasound)
TST	testosteron
TUIP	transuretrální incize prostaty
TULIP	transuretrální laserem indukovaná prostatektomie
TUMT	transuretrální mikrovlnná termoterapie
TUNA	transurethral needle ablation of prostate
TURP	transuretrální resekce prostaty
TVPE	transvezikální prostatektomie
UFM	uroflowmetrie
VLAP	vizuální laserová ablace prostaty
WW	metoda pozorného sledování (watchful waiting)
YAG	yttrium aluminium garnet

ÚVOD

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je onemocnění, které sice život neohrožuje, ale obtěžuje pacienta symptomy dolních cest močových (LUTS- lower urinary tract symptoms). Se zvyšujícím věkem pacienta je výskyt symptomů častější [1]. Onemocnění se řadí k nejčastějším chorobám starších mužů. Výskyt mikroskopické formy BHP u šedesátiletých mužů je 60 %, u sedmdesátiletých 80 % a u devadesátiletých 90 % [2].

Léčba je zaměřena hlavně na zmírnění symptomů BHP [2]. Konzervativní léčba BHP zahrnuje metodu Watchful waiting - pozorného sledování a léčbu medikamentózní. Medikamentózní terapii představují alfablokátory, inhibitory 5- α -reduktázy, kombinovaná léčba a fytoterapeutika [3]. Kritéria, která určují konkrétní léčbu, jsou hmotnost prostaty, I-PSS (International prostate symptom score) dotazník a hladina prostatického specifického antigenu (PSA). Rozvoj farmakologické léčby a méně invazivních metod BHP způsobil pokles klasických chirurgických operací [2].

Cílem této práce je shrnutí současné léčby BHP a posouzení vývoje léčby v posledních letech. V teoretické části shrnu základní charakteristiku BHP, diagnostiku a vyšetření pacienta s BHP. Větší část bude věnována terapii BHP zahrnující medikamentózní, chirurgickou a ostatní léčbu. V praktické části se budu věnovat vývojem léčby BHP od roku 1997 na Urologické klinice ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Práce bude dále zahrnovat přehled registrovaných alfablokátorů a finasteridů v České republice v letech 1997 až 2008. V poslední části budu stanovovat finanční náklady vybraných metod v zahraničí a srovnávat výsledky. Stanovované metody léčby budou zahrnovat terapii tamsulosinem jako příklad medikamentózní léčby, transuretrální resekci prostaty (TURP) jako endoskopickou metodu a transvezikální prostatektomii (TVPE) zastupující chirurgickou otevřenou metodu.

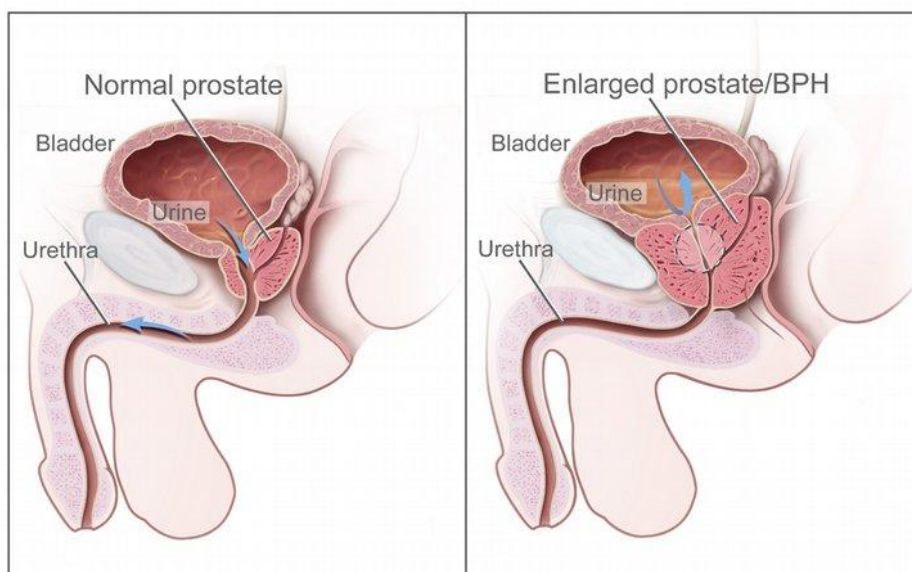
TEORETICKÁ ČÁST

1. BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

Benigní hyperplazie prostaty (BPH) je onemocnění postihující častěji starší muže. Patří mezi nejčastěji se vyskytující nezhoubné novotvary u mužů [4]. BHP život neohrožuje, ale symptomy tohoto onemocnění obtěžují pacienta a snižují kvalitu jeho života [1]. Z hlediska patologickoanatomického BHP vzniká nemaligním zmnožením stromálních buněk u mužů s funkčními testes, které produkují dihydrotestosteron (DHT). Výsledkem je nemaligní zvětšení prostaty [2].

BHP se může vyskytovat ve formě mikroskopické, makroskopické nebo klinické. U mikroskopické formy dochází k hyperplazii stromálních a epitelových buněk v periuretrální zóně prostaty [2]. Postupem věku forma progreduje. Forma makroskopická je závažnější. Histopatologické změny v prostatě způsobují její zvětšení [2]. Forma klinická se manifestuje symptomy dolních močových cest - LUTS (lower urinary tract symptoms) nebo špatným vyprazdňováním močového měchýře [5]. U mužů starších 50 let se vzrůstajícím věkem častěji vyskytují LUTS [4].

LUTS mohou být obstrukční nebo iritační. K iritačním symptomům řadíme urgenci až urgentní inkontinenci, časté a bolestivé močení a nykturii. Pacienta tyto symptomy obtěžují více než obstrukční symptomy, kam patří opožděný nástup, slabý a přerušovaný proud moče, pocit neúplného vyprázdnění, retenci moči [6].



Obr. 1 Porovnání normální a zvětšené prostaty [7]

1.1. Etiopatogeneze

Etiologie BHP není přesně vysvětlena [6]. Na vzniku onemocnění se podílí více faktorů. Ve skutečnosti však má na rozvoj BHP vliv pouze věk a hormonální stav - účinek DHT [1, 2]. Kouření, vazektomie, obezita nebo vysoký příjem alkoholu nebyly prokázány jako rizikové faktory, které by vedly k BHP [1].

K rizikovým faktorům BHP patří věk, objem prostaty, prostatický specifický antigen (PSA) a závažnost symptomů. S rostoucím věkem vzrůstá riziko progresu. Riziko stoupá i u pacientů s objemem prostaty nad 30 g. Tito pacienti mají vyšší pravděpodobnost zhoršení prostatického skóre na závažné, snížení uroflowmetrie a výskytu retence moči. BHP může více progredovat u pacientů s hodnotami celkového PSA nad 1,5 ng/ml a také se závažnějšími příznaky [2].

Existuje několik teorií, které se zabývají vznikem BHP. Hormonální teorie se zabývá androgenním vlivem na růst prostaty. DHT vzniká ve stromatu prostaty nebo v menším množství v bazálních buňkách epitelu z testosteronu (TST) vlivem enzymu 5- α -reduktázy. Prostata je na DHT velmi citlivá a při vysokém množství dochází hyperproliferaci žláznatých struktur [2, 8]. U mužů středního věku se začíná snižovat hladina androgenů a vzrůstá hladina estrogenů, které způsobují aktivaci DHT receptorů ve stromatu prostaty, a tím i růst prostaty [2].

Teorie kmenových buněk je další možnou příčinou vzniku BHP [9]. Na patogenezi BHP se podílí abnormální zrání a regulace buněk. Tvoří se více buněčných linií, které mají z části schopnost samostatného růstu, a následně dochází k hyperproliferaci [2].

Na rozvoji BHP se zřejmě podílejí růstové faktory a další autokrinní a parakrinní látky ze stromatu prostaty. Růstové faktory - epidermální růstový faktor (EGF), acidický a bazický fibroblastový růstový faktor (FGF) a insulin-like růstový faktor (IGF) - podporují růst prostaty. Opačně působí transformující růstový faktor beta (TGF β), který má efekt tlumivý [2].

Další teorií je nedostatečná apoptóza buněk BHP. Počet buněk narůstá důsledkem menšího zániku buněk. Buňky mají delší životnost a dochází k jejich zmnožení. Na snížení apoptózy se podílí hormonální i růstové faktory [2].

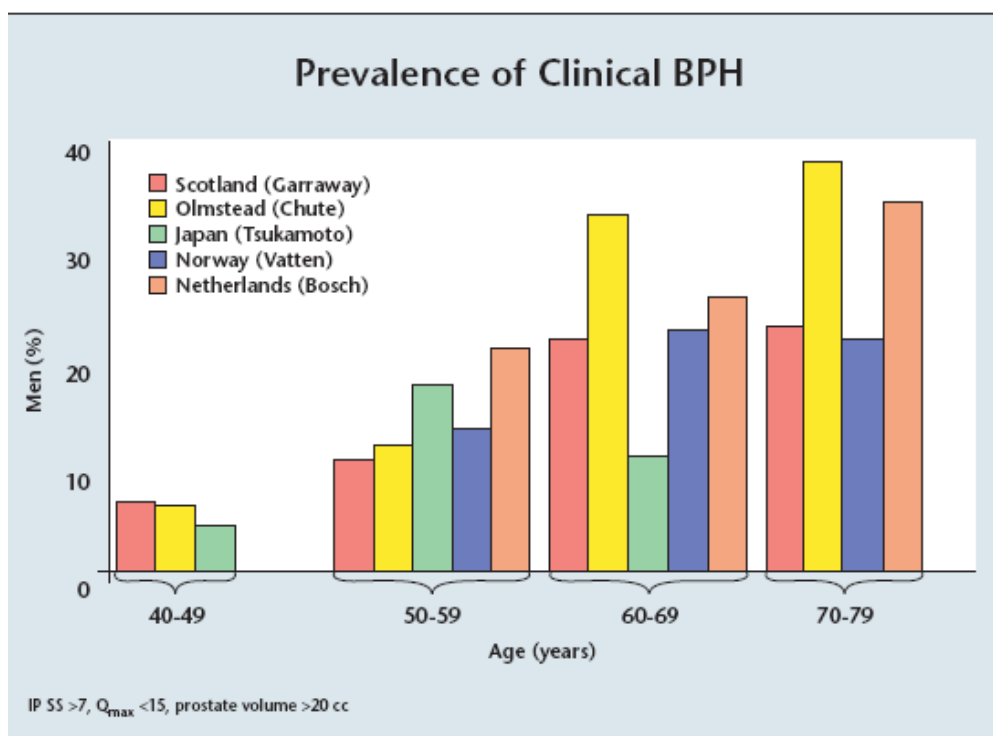
Poslední z teorií je interakce stromálních a epitelálních buněk [9]. Citlivost na alfablokátory je dána odlišným poměrem proliferovaných buněk - epitelové buňky a

buňky stromatu. Účinek je u pacientů s vyvinutou komponentou hladké svaloviny. Naopak u pacientů s větším zastoupení kolagenu ve stromatu účinek nenastane [2].

1.2. Epidemiologie

Benigní hyperplazie prostaty patří do skupiny nejčastějších onemocnění u starších mužů [10]. Prevalence BHP narůstá s věkem, u mužů s věkem nad 50 let se vyskytuje BHP u 20 %, nad 60 let se předpokládá u 60 %, nad 70 let u 70 % [10, 11]. Histologická BHP se u mužů mladších 30 let nevyskytuje. V 6.deceniu je její výskyt asi u poloviny mužů a v 9.deceniu až u 90 % [12]. Zatím neznáme přesnou prevalenci klinické BHP, i když bylo provedeno mnoho epidemiologických studií. Bez standardní klinické definice BHP nelze provést přesnou epidemiologickou studii [1].

Různé epidemiologické studie zjišťující prevalenci klinické BHP znázorňuje obrázek (Obr.2). Do studií byli řazeni muži s klinickou formou BHP, jejichž I-PSS (International prostate symptom score) byl větší než 7, rychlostí průtoku moče menší než 15ml/s a s objemem prostaty přesahující 20 cm³ [12]. Studie v okrese Olmstead, (Minnesota) v USA určila prevalenci mírných až středně závažných symptomů BHP 13 u mužů od 40 do 49 let a 28 % u starších 70 let [1].



Obr. 2 Prevalence klinické BHP [12]

V USA se BHP vyskytuje u 40 až 50 % mužů ve věku 50 let a stoupá až k 80 % u sedmdesátiletých mužů [13].

Výskyt LUTS se v Evropě a USA pohybuje od 15 do 60 % u mužů starších 40 let. S věkem prevalence LUTS narůstá. Podle Boston Area Community Health (BACH) přehledu u mužů ve věku 30-39 se zvyšuje výskyt LUTS od 8 % na 35 % ve věku 60-69 let. Evropská a korejská UrEpik studie zaznamenává podobně nárůst, o 10 % na dekádu od 40 let do 79 let [14].

1.3. Vyšetření

K vyšetření BHP používáme klinické, funkční a laboratorní vyšetření, zobrazovací metody a endoskopii [15]. Klinické vyšetření by mělo zahrnovat anamnézu, I-PSS dotazník, vyšetření per rectum a měření postmikčního rezidua (PVR). Funkční vyšetření provádíme uroflowmetrií. Mezi zobrazovací metody používané k vyšetření BHP řadíme ultrasonografii, vylučovací urografii, počítačovou tomografii (CT) a magnetickou rezonanci (MR) [4, 15]. Laboratorně vyšetřujeme moč a stanovujeme hladinu prostatického sérového antigenu (PSA) a koncentraci kreatininu [4].

ANAMNÉZA

Důležitou součástí vyšetření je zjištění anamnézy. Osobní anamnéza se zaměřuje na mikční potíže, dřívější nemoci, operace a sexuální obtíže [2, 15]. Některá onemocnění jako jsou neurologická - Parkinsonova nemoc, roztroušená skleróza, mozková cévní příhoda - mohou způsobovat také LUTS [15]. Další nemoci mohou pak ovlivňovat následnou léčbu. Do této skupiny chorob patří například hypertenze, diabetes mellitus a renální onemocnění. Od pacienta také získáváme informace o výskytu karcinomu prostaty v rodině a užívání diuretik, psychofarmak a anticholinergik způsobující dysfunkci močového měchýře [2].

I-PSS

K zjišťování závažnosti LUTS se používá I-PSS dotazník (International prostate symptom score). Tvoří ho 7 otázek, které hodnotí pacient skórem od 0-5 podle

závažnosti jeho obtíží. Tyto otázky vychází z dotazníku Americké urologické asociace (AUA). Podle skóre rozdělujeme BHP s mírnými (0-7), středními (8-19) a závažnými (20-35) obtížemi [2]. US Agency for Health Care Policy and Research Guidelines vypracovala studie, která se snažila podle těchto stupňů obtíží navrhnout léčbu BHP. Pacientům s mírnými obtížemi byla doporučena metoda Watchful waiting, se středními obtížemi byla navržena léčba farmakologická a se závažnými prostatektomie. Pouze u pacientů s mírnými obtížemi léčba byla optimální. Výsledky I-PSS mohou být ovlivněny věkem pacientů a kulturními rozdíly. Vliv symptomů na kvalitu života pacienta hodnotí osmá otázka dotazníku I-PSS. Spíše však zobrazuje, jak snáší pacienti symptomy, než hodnotí kvalitu. Lépe hodnotí kvalitu života jiné měření Medical Outcomes Study. Skládá se z 36 krátkých otázek (SF36), na které pacient sám odpoví [1].

PER RECTUM

Základní klinické vyšetření je vyšetření *per rectum*. Indikuje se u pacientů s LUTS a také by mělo být součástí preventivního onkologického vyšetření mužů starších 40 let [15]. Tímto vyšetřením zjišťujeme velikost, konzistenci, ohraničení a palpační bolestivost prostaty, případně fokální induraci [2]. Digitální rektální vyšetření (DRE) navíc může pomoci k zjištění karcinomu prostaty a výběru vhodné léčby podle objemu prostaty [1].

VYŠETŘENÍ MOČI

Vyšetření moči se provádí rutinně a je doporučeným vyšetřením [4, 15]. Vyšetřuje se střední proud moči biochemicky a mikroskopicky. Tímto můžeme vyloučit močovou infekci nebo mikrohematurii. Můžeme provést i cytologické vyšetření moči. Provádí se většinou u pacientů, u kterých převažují iritační příznaky [15].

STANOVENÍ HLADINY PSA

Prostatický specifický antigen je orgánově specifický marker. Tento glykoprotein je uvolňován do oběhu při porušení vnitřní stavby prostaty, biopsii

prostaty nebo ejakulaci a v menší míře i při vyšetření per rectum. Zvýšená hladina PSA se nachází kromě BHP i u prostatitidy, karcinomu prostaty a po močové retenci [1].

Stanovení sérové hladiny PSA patří mezi volitelná vyšetření. Toto měření se provádí jen u pacientů, u kterých se předpokládá přežití déle než 10 let a mají zájem podstoupit radikální léčbu. Pomocí sérové hladiny PSA můžeme detekovat karcinom prostaty. Hladina PSA koreluje s objemem prostaty [1]. Pacienti s vyšší hladinou PSA mají vyšší riziko karcinomu prostaty a také častější větší objem prostaty při BHP. Hladina PSA je u 25 % pacientů s BHP nad 4 ng/ml [2].

K specifikaci diagnózy slouží stanovení odvozených parametrů od PSA. Pomáhají snižovat počet biopsií [15]. Age-specific PSA (věkově specifický) určuje za horní hranici normy hodnotu PSA do 2,5 ng/ml ve čtvrté dekádě, do 3,5 ng/ml v páté, do 4,5 ng/ml v šesté a do 6,5 v sedmé dekádě věku pacienta [2]. Dalším parametrem je stanovení *indexu PSA* – poměru volného PSA k celkovému PSA (fPSA/tPSA) [2, 15]. Hodnota indexu nad 0,20 je typická pro BHP, pacienti s hodnotami pod 0,15 mají větší riziko přítomnosti karcinomu prostaty. *PSA denzita* je poměr PSA k objemu prostaty a normální hodnota je pod 0,10 ng/ml. Poměr PSA vztažený k času - *PSA velocita* se fyziologicky pohybuje pod 0,75 ng/ml za rok nebo do 20 % za rok [2].

Novější sérovým markerem BHP je *benigní PSA* (BPSA). Spolu s truncated proPSA (proPSA) a ostatními inaktivními PSA (iPSA) je složkou volného PSA [2]. BPSA vysoce koreluje s přechodnou zónou prostaty a s celkovým objemem prostaty [16]. Oproti ostatním parametrům je BPSA přesnější než jiné formy PSA a slouží jako prediktor rizika rozvoje retence moči a následující prostatektomie. V běžné klinické praxi se však neužívá [2].

MĚŘENÍ KONCENTRACE KREATININU

Stanovení koncentrace kreatininu je vyšetření doporučované. Slouží k vyšetření horních močových cest. Zvýšená hladina je často způsobena diabetem nebo hypertenzí, než obstrukcí v horních močových cestách, která je způsobená BHP. Guidelines EAU toto vyšetření doporučuje, na rozdíl od AUA. Stanovení hladiny kreatininu je nutné, pokud se plánuje podání rentgen-kontrastní látky [2].

ZOBRAZOVACÍ METODY

Součástí vyšetření pacienta s BHP je zobrazení celých močových cest a prostaty. Provádí se u starších mužů s LUTS způsobených BHP, převážně před operací [1]. K zobrazení močových cest se používá *ultrasonografie* nebo *vylučovací urografie* [15]. Prostatu můžeme zobrazit pomocí *transabdominální ultrazvukovým vyšetřením*, *transrektálním ultrazvukovým vyšetřením* (*transrectal ultrasound - TRUS*), CT nebo *magnetickou rezonancí*. Těmito metodami zjistíme tvar a velikost prostaty, okultní karcinom a charakterizaci tkáně [1]. CT a MR nejsou rutinními vyšetřeními [4].

Pomocí ultrasonografie posuzujeme morfologii ledvin a hledáme případnou patologii jako je například městnání moči, nefrolitiáza nebo cysty [2, 15]. Vyšetřuje se s ní i močový měchýř a ureter pro případný karcinom, cystolitiázu, divertikly nebo zesílení stěny [1, 15]. Tloušťka stěny měchýře koreluje se stupněm LUTS a je přesnější než uroflowmetrie [2].

Pro odhad hmotnosti prostaty, který vypočítáme polovičním násobkem výšky, šířky a délky prostaty, využíváme transabdominální ultrasonografii. Přesnější zobrazení prostaty je pomocí TRUS a indukují se zvláště při nejasném nálezů *per rectum* a také při zvýšeném PSA [2]. Vypočítaný objem prostaty pomocí TRUS je daleko přesnější než cystoskopií, DRE nebo urografií [1].

Ultrasonografií můžeme stanovit postmiktické reziduum (postvoiding residuum – PVR). PVR se pohybuje od 0 do 300 ml. Stanovuje se opakovaně a často může jít o falešně vyšší hodnoty způsobené pozdrženou močí nebo špatným vymočením pacienta. Vzrůstající PVR ukazuje na progresi BHP [2].

Další zobrazovací metodou k vyšetření BHP je *intravenózní vylučovací urografie (IVU)*. Vyšetření provádí radiolog. Principem je podání kontrastní látky a zhotovení rentgenových snímků [17].

FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ

Funkční vyšetření dolních močových cest by mělo být prováděno před operací. Toto vyšetření provádíme *uroflowmetrií* (UFM). Provedení je jednoduché a opakuje se alespoň dvakrát pro vyšší variabilitu výsledků a objem moče by neměl být menší než 150 ml [15]. Vyšetření zaznamenává graficky mikci pacienta. Hodnoty maximálního průtoku moči při uroflowmetrii (Q_{\max}) pod 10 ml/s jsou často u obstrukcí [2].

Tlakově-průtoková studie (pressure-flow study) je další volitelné vyšetření, které pomáhá zhodnotit stupeň obstrukce hrdla způsobenou BHP nebo výskyt iritability svaloviny močového měchýře [2, 15]. Příčinou malé rychlosti průtoku je často nízký tlak kontrakce detruzoru. Toto vyšetření podle Guidelines EAU by mělo být provedeno u mužů pod 50 let a nad 80 let, pokud je PVR větší než 300 ml, při Q_{\max} nad 10 ml/l, u pacientů po operacích v pánvi, při suspekci na neurogenní dysfunkci močového měchýře nebo při selhání invazivní léčby [2].

ENDOSKOPIE

Endoskopické vyšetření dolních cest močových je uretrocystoskopie [1]. Jedná se o vyšetření invazivní a volitelné. Doporučováno je před operací, aby se vyloučila stenóza uretry a případně vážná patologie močového měchýře jako je tumor měchýře nebo cystolitiáza. Endoskopií zjišťujeme polohu a velikost prostaty před chirurgickým výkonem [2, 15]. Pomáhá určovat příčinu, velikost a vážnost obstrukce a průchodnost hrdla močového měchýře [1].

Berge a kol. ve své studii zjistili, že riziko vzniku infekce močových cest bylo po vyšetření uretrocystoskopií 2,4 %. Anikwe vypracoval studii zabývající se vztahem mezi stupněm trabekulizace a maximální rychlostí průtoku. Výsledky ukázaly, že mezi nimi není významná korelace. Jiná studie Simonsena a kol. se zabývala vztahem mezi trabekulizací a symptomy. Se vzrůstajícím věkem pacienta se trabekulizace úměrně zvětšovala [1].

2. LÉČBA

Léčba BHP se snaží zmírnit mikční obtíže pacienta, předejít komplikacím a hlavně progresi BHP [2]. Podle závažnosti symptomů volíme léčbu. Pacientům bez závažných komplikací se určuje léčba podle věku, komorbidit, kvality života, sexuálního života, rizika progresu nebo volby a ekonomické možnosti pacienta [5]. Léčbu BHP můžeme rozdělit na medikamentózní, chirurgickou, endoskopickou a jinou léčbu. Medikamentózní terapie a *Watchful waiting (WW)* - *metoda pozorného sledování* patří ke konzervativní léčbě BHP [3].

Základní kritéria, která určují druh konzervativní léčby, jsou I-PSS, hmotnost prostaty a hladiny PSA. Pacientovi s hmotností prostaty do 30-40 g a s hladinou PSA do 1,5 ng/ml podle jeho obtíží v dotazníku I-PSS se skórem pod 7 je doporučována *Watchful waiting* a při vyšším skóre terapie *alfablokátory*. Při hmotnosti prostaty nad 30-40 g a PSA nad 1,5 ng/ml se používá terapie inhibitory 5- α -reduktázy nebo WW, pokud má pacient mírné obtíže (I-PSS < 7). Kombinovaná terapie *alfablokátory* a *inhibitory 5- α -reduktázy* se podává u pacientů se skórem I-PSS větším než 8 [2].

Chirurgická léčba se volí u pacientů s těžkými obstrukčními symptomy, kde nezabírá konzervativní léčba [18]. Také pokud se u pacienta vyskytuje refrakterní močová retence, opakované infekce močových cest, recidivující makroskopické hematurie, cystolitíáza, hydronefróza anebo renální insuficience [5, 18].

2.1. Medikamentózní léčba

Medikamentózní léčba se volí u pacientů s obtěžujícími symptomy močových cest, kteří nemají indikaci k chirurgické léčbě nebo mají obavy z operace [4, 19]. Pacienti s mírnými symptomy bez iritačních obtíží jsou sledováni, a pokud dojde k progresi, zahájí se medikamentózní léčba [6]. Mezi léčiva k terapii LUTS se nejvíce používají inhibitory alfa-adrenergických receptorů (75 %), méně pak fytopreparáty (20 %) a jiná léčiva (5 %) [20]. K farmakoterapii BHP se využívají nejvíce 3 skupiny léčiv: *alfablokátory*, *inhibitory 5- α -reduktázy* a *fytotherapeutika* [4]. Používají se i kombinace zmíněných léčiv, anticholinergika (Tolterodin), které jsou vhodné při iritačních obtížích, nebo Mepartricin a Atorvastatin [2, 6].

Alfablokátory (α -lytika)

Alfablokátory (alfa-adrenergní antagonisté) patří mezi nejpoužívanější léčiva k terapii BHP s LUTS [5, 19]. Tato skupina léčiv blokuje α_1 -adrenergní receptor a tím odstraňuje napětí hladké svaloviny, které oslabuje průtok moči a zhoršuje LUTS. V prostatě a hrdle močového měchýře rozlišujeme 3 podtypy α_1 -adrenergního receptoru: α_{1A} , α_{1B} a α_{1D} [21]. Nejvíce se vyskytují α_{1A} receptory, tvoří asi 80 % receptorů a jsou příčinou subvezikální obstrukce [2, 21]. Podtyp α_{1B} se nachází v prostatě jen v minimálním množství, více je zastoupen v cévách a s věkem stoupá. Více než α_{1B} se v prostatě vyskytuje podtyp α_{1D} , který potlačuje nestabilitu detruzoru močového měchýře [2].

Alfablokátory by měly ovlivňovat jen receptory α_{1A} a α_{1D} . Blokáda α_{1B} je nežádoucí, může vést ke kardiovaskulárním účinkům [2]. Jejich účinek má rychlý nástup (přibližně do 1 až 2 týdnů) [3, 19]. Snižuje prostatické skóre I-PPS, zlepšuje rychlost průtoku moče a snižují PVR [2, 19]. Podle meta-analýzy Dvajana a Marbergera došlo k zlepšení symptomů o 30-40 % a rychlosti průtoku o 16-25 % proti placebo [1]. Některé alfablokátory zabraňují oxidaci LDL cholesterolu, která vede k rozvoji aterosklerózy [2].

Léčba se volí u pacientů se středními a velkými obtížemi. Také u pacientů, kteří potřebují rychlou úlevu nebo u kterých převažují iritační symptomy [3]. Alfablokátory se začaly užívat v klinické praxi v léčbě LUTS při BHP v roce 1978, v České republice na začátku 90.let. Nejdříve byl zkoušen *fenoxybenzamin*, který pro své nežádoucí kardiovaskulární účinky vyvolané neselektivní blokádou α_1 a α_2 receptorů nemohl být užíván [1, 2]. Dále byl zaveden *prazosin*. V současnosti se tento alfablokátor k léčbě BHP nepoužívá a nedoporučuje, protože má krátký poločas odbourávání a musí se podávat 3x denně a také snižuje krevní tlak [2, 6, 22]. Využívá se pouze k terapii hypertenze [2].

Další léčiva většinou vychází z prazosinu (chinazoliny)[22]. *Doxazosin* a *terazosin* jsou dlouhodobě působící alfablokátory (24 hodin) a oba vyžadují počáteční titraci dávky pro nežádoucí účinky [2, 6, 22]. U terazosinu se začíná na 1 mg/den po dobu 3 dnů. Poté se zvyšuje dávka na 2 mg, 5 mg a maximálně na 10 mg/d. Doxazosin se dává od 1 mg/d po 7 dní, dále 2 mg, 4 mg a až 8 mg za den. *Alfuzosin* je klinicky uroselektivním léčivem. Nahrazuje doxazosin nebo terazosin pokud pacient tyto léky nesnášel. Poločas účinku je necelých 5 hodin, ale byly vyrobeny i

prolongované formy (8 nebo 10 hodin) [2]. *Tamsulosin* a upravená forma *TOCAS* (Tamsulosin oral controlled adsorption system) patří mezi farmakologicky uroselektivní léčiva [2, 6]. Forma *TOCAS* má delší účinnost a je účinnější než tamsulosin [2].

Nežádoucí účinky alfablokátorů jsou nejčastěji závratě a posturální hypotenze, méně bolesti hlavy, únava, astenie, periferní otoky a retrográdní ejakulace [1, 3, 19]. Nežádoucí sexuální účinky se nachází často u tamsulosinu, naopak u afluzosinu nebyly zjištěny. Lékové formy s pomalým uvolňováním léčivé látky pomáhají nežádoucí účinky snížit [19].

Tamsulosin

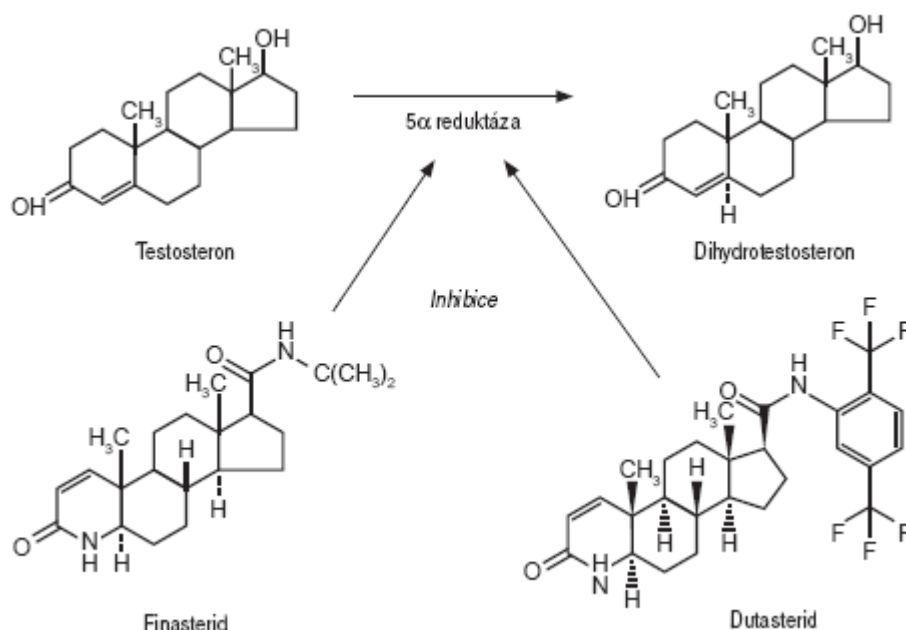
Alfablokátor tamsulosin patří k dlouhodobě účinkujícím léčivům [1]. Je „prostato selektivní“, působí selektivně na α_{1A} a α_{1D} -receptory [22, 23]. Dávkuje se jednou denně po 0,4 mg, dávka se může zvýšit na 0,8 mg [6]. Lepší farmakokinetické vlastosti má retardovaná forma [24]. Vylepšená forma *TOCAS* má navíc postupné a vyvážené uvolňování účinné látky [6]. Tamsulosin kromě zlepšení I-PSS a Q_{max} navíc od ostatních alfablokátorů zlepšuje nykturii [19]. Vliv na systémový krevní tlak je stejný v porovnání s placebem [22].

Preparáty obsahující tamsulosin jako účinnou látku jsou například Omnic, Omnic *TOCAS*, Damurgin, Fokusin, Tamsucap, Tanyz nebo Urostat [19, 22].

Inhibitory 5- α -reduktázy

Další skupinu léčiv BHP tvoří inhibitory 5- α -reduktázy. 5- α -reduktáza je intracelulární enzym konvertující TST na DHT, který stimuluje prostatu k růstu a proliferaci [3, 25]. DHT je biologicky více aktivní forma než TST [26]. DHT se v epiteliálních buňkách váže na intracytoplazmatický receptor a spouští transkripci androgendependentních genů vedoucí k růstu a diferenciaci prostaty [3, 6]. Inhibicí syntézy DHT se snižuje stimulace epiteliálních buněk prostaty a snižuje se hmotnost prostaty [2, 19]. Preparáty inhibující 5- α -reduktázy jsou finasterid a dutasterid (obr.3).

5- α -reduktáza má dva typy izoenzymů: izoenzym 1 a izoenzym 2 [2]. Izoenzym 1. typu můžeme nalézt v játrech, kůži, mazových žlázkách, vlasových folikulech a částečně v prostatě. V prostatě se nachází především izoenzym 2. typu. Izoenzym 2 se nachází také v oblasti kůže genitálu a vousech [26]. U mužů s vrozeným defektem 5- α -reduktázy izoenzymu 2. typu není prostata hmatná. Cílem je inhibovat tento 2. typ enzymu [2].



Obr. 3 Inhibitory 5- α -reduktázy [26]

Finasterid

Finasterid je selektivní inhibitor 5- α -reduktázy 2.typu [19]. Prodává se od roku 1990 [6]. Dochází k postupnému snížení plazmatické hladiny DHT, a tím k úbytku hmotnosti prostaty [3]. Účinek nenastupuje rychle, obvykle ho můžeme zjistit až po 6 až 12 měsících [25]. Snížení sérové hladiny DHT je podle studií o 70 % a u tkáňového DHT klesá hodnota o 90 %. Terapií finasteridem se zmenší objem prostaty o 15-25 % [6]. Při léčbě finasteridem po 4 roky dochází k zmenšení objemu prostaty o 18 % a po 7 letech o 25 % [19].

Hodnota sérové hladiny PSA po dávce 5 mg denně po 12 měsíců klesne na polovinu [1, 6]. Poměr volného a vázaného PSA se však nemění [19]. Také dochází k poklesu rychlosti průtoku moče o 1,3 až 1,8 ml/s a skóre symptomů je lepší o 15 % [1]. Riziko vzniku akutní močové retence se podle studií snižuje o 57 %. Finasterid redukuje hematurii z prostaty způsobenou BHP pomocí vlivu na růstové faktory v prostatě [25]. Můžeme ho použít k terapii hematurie při BHP [1, 25].

Doporučuje se pacientům s objemem prostaty nad 40 ml a PSA vyšším než 1,5 ng/ml [3]. U prostat s menší hmotností se účinky méně projeví [2]. Studie prokázaly, že je účelnější podávat finasterid pacientům s větší hmotností prostaty a hladinou PSA, protože se u nich častěji vyskytuje akutní močová retence [1]. Studie zkoumající dlouhodobé účinky finasteridu prokázaly snížení hmotnosti prostaty i zlepšení skóre symptomů po dobu 5 let a bezpečnost i při dlouhodobém užívání [1, 2].

Protože neovlivňuje kardiovaskulární systém, může se podávat pacientům i při renální a jaterní insuficienci [2].

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie MTOPS (Medical therapy of prostatic symptoms trial) zkoumala efektivnost léčby finasteridem, doxazosinem a jejich kombinací [27]. Hlavní zaměřením studie bylo ovlivnění progresu BHP. Definice progresu BHP byla stanovena jako zhoršení I-PSS o 4 a více bodů, výskyt akutní retence, recidivující infekce močových cest, inkontinence nebo renální selhání. Terapií finasteridem se riziko progresu BHP zmenšilo o 40 % [6].

Nežádoucí účinky se vyskytují minimálně [25]. Objevují se hlavně v 1. roce užívání finasteridu [3]. Může se vyskytovat pokles libida, impotence, snížení objemu ejakulátu, méně pak vyrážka a citlivost nebo zvětšení prsních žláz [1].

Finasterid stejně jako alfablokátory snižuje o polovinu riziko vzniku akutní retence moči a také chirurgické operace [6]. Preparáty prodávané v České republice jsou například Finasterid Pharma, Proscar, Finex, Lekoprost, Mostrafin nebo Penester [2, 19].

Dutasterid

Druhým inhibitorem 5- α -reduktázy je dutasterid. Na rozdíl od finasteridu inhibuje 1. i 2. typ 5- α -reduktázy [19]. Jeho účinnost k izoenzymu 1 je ve srovnání s finasteridem 60krát vyšší [26]. Působí stejně jako finasterid, ale jeho účinek se projevuje rychleji [2]. Sérová hladina DHT klesá užíváním dutasteridu o 70 %, v prostatě se sníží DHT o 90 % [1]. Zmenšení objemu prostaty můžeme pozorovat již po 1 měsíci užívání [2]. Efekt terapie se vyskytuje až po 3 až 6 měsících [19]. Po roce terapie dutasteridem může dojít k zmenšení prostaty až o 24 %, po 2 letech o 26 % a po 4 letech o 27,3 % [2, 19].

Stejně jako u finasteridu klesá hodnota PSA na polovinu a poměr volného a celkového PSA se nemění [26]. Klinické studie potvrdily, že terapií dutasteridem dochází ke zlepšení symptomů a rychlosti průtoku moče. Také se snižuje výskyt akutní močové retence a chirurgická léčba BHP [1]. Maximální průtok moče se zlepšil za 4 měsíce a skóre symptomů za 8 měsíců u studie PLESS. Lepšího efektu se dosahuje u pacientů s větším objemem prostaty a vyšší hladinou PSA [26].

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u finasteridu [1]. Řadíme k nim erektilní dysfunkci, poruchy ejakulace, pokles libida a gynekomastii [1, 26]. K vyráběným přípravkům patří Avodart, Duprost, Dutas, Dustagen [20].

Kombinovaná léčba

Kombinovaná léčba alfablokátory a inhibitory 5- α -reduktázy má odlišný efekt při terapii LUTS u BHP [19]. Většinou je terapie inhibitory 5- α -reduktázy prvních šest měsíců kombinována s alfablokátory [20]. Využívá se vlastnosti, že preparáty mají odlišný mechanismus a dobu nástupu účinku [2]. Alfablokátory především relaxují prostatickou hladkou svalovinu a rychle působí (dynamická složka BHP) a inhibitory 5- α -reduktázy snižují objem prostaty (statická složka BHP) [2, 19, 27]. Účinek alfablokátoru je do 48 hodin, finasterid působí po 6 až 8 týdnech [24].

S touto léčebnou terapií se začalo v polovině 90.let [27]. Srovnávací studie se snažily potvrdit synergický efekt kombinované terapie [2, 19]. Prováděly se placebem nekontrované studie (ALFIN) a placebem kontrované studie (Veterans affairs study, PREDICT, MTOPS). PREDICT (Prospective Randomised Doxazosin and Combination Trial) trvala rok a mezi skupinou užívající finasterid nebyl signifikantní rozdíl od placebo skupiny v hodnotách Q_{\max} a zlepšení kvality života, I-PSS bylo mírně lepší [26].

MTOPS potvrdila vyšší účinnost kombinované léčby BHP [24]. Došlo k zlepšení LUTS a zvýšení Q_{\max} . Riziko klinické progresy se snížilo o 66 % oproti placebo [27]. Kombinací finasteridu s alfablokátorem vede ke snížení rizika močové retence a nutnosti následné chirurgické léčby [24, 27]. Kombinovaná terapie alfablokátorem a inhibitorem 5- α -reduktázy by měla být nejvíce používána u pacientů se středními až většími obtížemi, objemem prostaty 30 až 40 ml a PSA většími než 1,5 ng/ml [24].

V posledních letech se také zkouší kombinovaná léčba alfablokátoru s anticholinergikem - spazmolytikem. Používá se u pacientů s iritačními symptomy BPH jako jsou polakisurie, urgencye až urgentní inkontinence a nykturie [27]. K iritačním symptomům BHP dochází při hyperaktivitě detruzoru, klasifikují se do skupiny hyperaktivní měchýř. Účinek anticholinergik je snížení kontraktility detruzoru [26]. Mezi zkoušená anticholinergika patří tolterodin, oxybutinin, darifenacin a solifenacin. Výsledky studie kombinované léčby doxazosinu a tolterodinu stanovily zlepšení iritačních symptomů u 73 % pacientů s obstrukcí a hyperaktivním měchýřem nereagující na monoterapii doxazosinem [27]. Mezi nežádoucí účinky při terapii anticholinergiky patří sucho v ústech, modro-červené vidění a obstipace. Podávat by se

neměly u pacientů s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem, poruchami motility žaludku a střeva a s recidivujícími močovými retencemi [26].

Fytoterapie

Fytoterapie BHP se používala již v 13. století před Kristem v Egyptě [28]. Tato nejstarší léčebná metoda BHP má v posledních letech stále větší zastoupení v terapii (5-20 %) [28, 29]. Kromě Evropy se rozšířila i do Spojených států amerických [1]. Výhodou této skupiny léčiv je malý výskyt nežádoucích účinků, výborná snášenlivost a tolerance [20, 28]. Fytopreparáty jsou často užívány jako potravinové doplňky ve formě čajů, granulátů či tablet, nebo jsou součástí hromadně vyráběných léčivých přípravků [20]. Obsahují různé rostlinné extrakty a není možné určit přesný farmakologický účinek, farmakokinetiku a mechanismus působení těchto látek [1, 28].

Nejvíce používané extrakty jsou z trpasličí palmy – *Serenoa repens* a africké švestky – *Pygeum africanum* [6, 29]. Dále se extrakty vyrábějí také z kořene kopřivy dvoudomé – *Urtica dioica (radix)*, semínka dýně – *Cucurbita peponis*, z pylu žita setého – *Secale cereale*, kořene jihoafrické hvězdy nebo kořene třapatky úzkolisté – *Echinacea angustifolia* [2, 6, 29]. V České republice se k léčbě BHP využívá vrbovka malokvětá – *Epilobium parviflorum* [2, 20].

Serenoa repens

Serenoa repens roste na jihovýchodě Spojených států amerických [20]. K léčbě BHP se získává extrakt ze sušených plodů, které obsahují aktivní látky, jako jsou například steroidní saponiny, mastné kyseliny, fytosteroly nebo prchavé oleje [19, 20]. Z mastných kyselin jsou v extraktu obsaženy kyselina kapriová, kaprylová, palmitová, stearová, linolová, arachidonová a další [20, 28]. Z fytosterolů jsou zastoupeny β -sitosterol, masterol, cykloartenol, terol, lupeol a lupenon [28]. Aktivní látky, především β -sitosterol, působí antiandrogenním efektem přímo na cílový orgán. Inhibují aktivitu 5- α -reduktázy 1. i 2. typu, tím snižují syntézu DHT a fixaci k cytosolickému receptoru a nedochází k dalšímu zvětšování prostaty [20, 28].

Kromě antiandrogenního efektu má také mírný protizánětlivý a antiestrogenní efekt [2, 29]. Inhibicí cyklooxygenázy a lipxygenázy se snižuje tvorba metabolitů kyseliny arachidonové a prostaglandinu E₂ [2]. Extrakt ze *Serenoa repens* obsahují přípravky Prostamol uno, Capistan, Prostagutt, Spalda Sabal nebo Prostakan [19].

Pygeum africanum

Africká švestka patří mezi oblíbené fytopreparáty BHP ve frankofonních zemích [20]. Tento strom se nachází ve vyšších nadmořských výškách střední a jižní Afriky a na Madagaskaru a k léčbě se využívá extrakt kůry [20, 28]. Z účinných látek jsou v extraktu zastoupeny fytosteroly, triterpeny, estery alkoholů s dlouhými řetězci, mastné kyseliny a steroly [20]. Zabraňují proliferaci prostatických fibroblastů, která je vyvolaná růstovými faktory β -FGF, EGF a IGF-I. Aktivují proteinkinázu C a některé mitogeny a pomocí růstových faktorů ovlivňují proliferaci. Fytosteroly (β -sitosterol) mají také protizánětlivý účinek a snižují žilní kongesci a hromadění krve v prostatě. Estery alkoholů s dlouhými řetězci (docosanol, tetracosanol) při BHP snižují hladinu prolaktinu a cholesterolu v prostatě, které jsou zodpovědné za zvětšování prostaty. Účinkem mastných kyselin a sterolů dochází k zabránění hromadění TST v prostatě a syntéze zánětlivých prostaglandinů [28].

Pygeum u 60 až 70 % pacientů s BHP zmírňuje symptomy dolních močových cest jako například nykturii nebo vznik postmikčního rezidua. Skoro u 90 % pacientů dochází ke zlepšení dotazníku I-PSS. Pacienti tento přípravek snášejí dobře [28]. Jako nežádoucí účinky se můžou vyskytovat neklid, nespavost, průjem nebo zácpa [29]. Obvykle se podává dvakrát denně 50 až 100 mg [28]. Tadenam je fytopreparát obsahující pouze tento extrakt. Další preparáty Prostatonin, Triomen jsou kombinací s jinými extrakty [2].

Urtica dioica

Z kopřivy dvoudomé se získává extrakt z kořene. Pravděpodobně snižuje počet androgenních receptorů v prostatě, plazmatickou hladinu globulinů a inhibuje aromatázy. Tlumí metabolismus a proliferaci prostatických buněk. Přípravky se často kombinují s jinými extrakty [29].

Tolterodin

Tolterodin patří mezi anticholinergika a je součástí kombinované léčby BHP [24]. Používá se při léčbě hyperaktivního močového měchýře s projevy urgentní mikce až urgentní inkontinence a smíšené inkontinence [27]. Selektivně působí na M3 receptory, uvolňuje svalovinu močového měchýře a snižují tak iritační symptomy BHP [24, 27].

Retence moči, glaukom s úzkým úhlem, myasthenia gravis, těžká ulcerózní kolitida, ulcerózní nebo toxický megakolon a používání u dětí patří ke kontraindikacím tolterodinu. Riziko podání je u pacientů s významnou obstrukcí močových cest, se závažnými srdečními nemocemi, s obstrukčními poruchami a poruchami motility gastrointestinálního traktu, s těžkými nemocemi jater a s vegetativní neuropatií [27].

Mepartricin

Mepartricin se řadí ke skupině polyenová makrolidová antibiotika. Dříve byla indikací mepartricinu léčba BHP, v současnosti se více užívá při terapii chronické nebakteriální prostatitidy a syndromu chronické pánevní bolesti [30]. Podstatou účinku preparátu je snížení plazmatické koncentrace testosteronu. Mechanismus spočívá ve vytvoření ireverzibilní vazby steroidních hormonů na Mepartricin. Kromě TST se snižuje i koncentrace cholesterolu [24].

Terapie mepartricinem se volí u pacientů, kteří nesnášejí terapii α -lytiky, a u polymorbidních vysoce rizikových pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytují minimálně [30].

Atorvastatin

Atorvastatin je používán v terapii BHP zatím jako experimentální léčba [24]. Atorvastatin je statin, inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reduktázy (HMG-CoA reduktázy), která se účastní biosyntézy cholesterolu [8, 24]. Při terapii BHP statiny dochází k relaxaci hladké svaloviny prostaty, snižuje se fibróza měchýře a prostaty, zvyšuje se apoptóza, snižuje se proliferace prostatického stromatu a zvyšuje se průtok v dolních močových cestách. Účinek atorvastatinu nastupuje rychle, terapeutické maximum je po 4 týdnech terapie. Také je ovlivňován lipidový metabolismus, snižuje se LDL cholesterol a zvyšuje HDL cholesterol [8].

2.2. Watchful waiting (WW) – metoda pozorného sledování

Watchful waiting se uplatňuje u pacientů, kteří nemají velké potíže s LUTS. Tato metoda zahrnuje uklidnění pacienta, pravidelné monitorování jeho stavu, edukaci a úpravu životního stylu. Nejlépe se pro tuto metodu hodí pacienti s mírnými až středně

těžkými LUTS (I-PSS ≤ 7) [4]. Pacient je sledován nejméně jedenkrát za rok. Je informován o BHP, LUTS a také karcinomu prostaty. Dále se mu vysvětlí, že LUTS neprogredují u každého pacienta.

Součástí WW je i změna životního stylu, která může příznivě ovlivňovat symptomy. Předchází také zhoršení, které většinou následuje po medikamentózní a chirurgické léčbě [1]. Pacient by měl snížit příjem tekutin ve specifickou dobu, kdy je močení nepříjemné [1, 4]. Nejvíce obtěžující je pro pacienty močení například v noci nebo na veřejnosti. Celkový denní příjem tekutin by měl být nejméně 1500 ml. Další změnou je omezení nápojů s kofeinem a alkoholem, můžou mít totiž diuretický a dráždivý účinek, což zvyšuje frekvenci močení, ale i nykturii. Tréninkem močového měchýře k zadržení moče pacienti zvětšují objem měchýře a prodlouží čas mezi močením. Relaxační techniky, technika dvojitého vyprazdňování měchýře nebo otírání konce uretrální trubice by měly být také užitečné. Techniky rozptylovací například mačkání penisu, duševní „triky“ odvrací pacientovu pozornost od močení. Důležitá je i léčba zácpy a případná náhrada léků, pokud ovlivňují močové ústrojí [1].

2.3. Chirurgická léčba

Chirurgickou léčbu volíme u pacientů s těžkými obstrukčními příznaky, kde selhala farmakologická léčba. Indikací je i u pacientů s intolerancí na farmakologickou terapii a také s určitými kritérii, tzv. absolutní indikací [18, 31].

Mezi tradiční chirurgickou terapii BHP patří transuretrální resekce prostaty (TURP), transuretrální incize prostaty (TUIP), transuretrální vaporizace prostaty (TUVF) a transvezikální prostatektomie (TVPE) [10, 32]. U těchto operací se mohou vyskytnout komplikace nebo krvácení [18].

Novější technologie chirurgické léčby snižující nežádoucí účinky operace představují minimálně invazivní metody [18, 31]. Velký rozvoj těchto metod nastal na konci 20. století [18]. Patří k nim termoterapie, transuretrální mikrovlnná termoterapie (TUMT - transurethral microwave thermotherapy), TUNA (transurethral needle ablation of the prostate), HIFU (High intensity focused ultrasound), kryoablační metody, vizuální laserová ablace prostaty (VLAP), intersticiální laserová koagulace prostaty (ILC) a další laserové metody [6, 9, 10, 18, 32]. Minimálně invazivní metody jsou prováděny ambulantně a bez anestezie, na rozdíl od tradičních chirurgických metod, u kterých je nutná hospitalizace a anestezie [10].

Principem terapie pomocí termoterapie, TUMT, TUNA a ILC je vznik koagulační nekrózy tkáně prostaty a její zjizvení. Ostatní metody odstraňují nadbytečnou prostatickou tkáň způsobem incize, resekce nebo vaporizace [6].

TURP

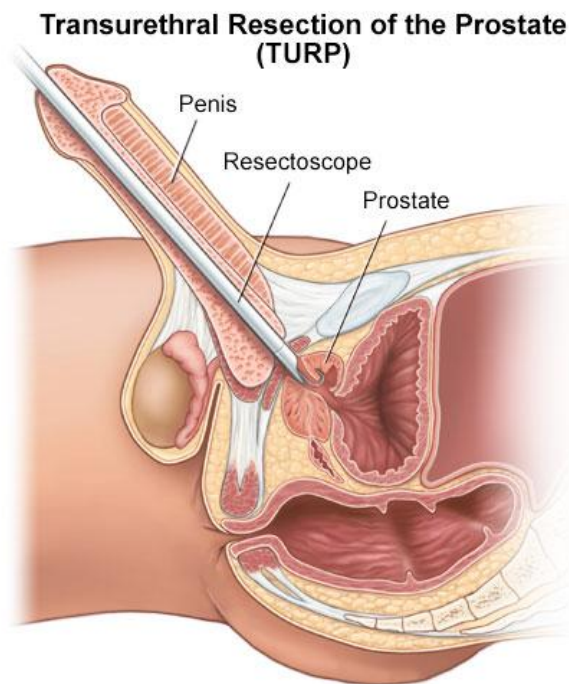
Transuretrální resekce prostaty se z chirurgických metod provádí nejčastěji a je označována jako tzv. „zlatý standard“ léčby BHP [33]. Mortalita při TURP je nízká 0,2 % a morbidita 15 % [32]. TURP je endoskopická metoda prováděná pomocí elektrické kličky, kterou se postupně odřezává prostatická tkáň [31]. Operace vyžaduje anestezii, většinou jde o spinální nebo epidurální [10, 33]. Délka výkonu závisí na velikosti prostaty, obvykle je doba v rozmezí 45-90 minut [31].

Operace zlepšuje maximální průtok moči (Q_{\max}), dochází k snížení postmiktického rezidua o 60 % a ke zlepšení symptomů BHP [1, 33]. LUTS se zlepšují průměrně o 71 % [1]. Zlepšení průtoku moči nastává téměř ihned po odstranění katétru [31]. Q_{\max} průměrně stoupá po výkonu o 9,7 ml/s [1].

Ke komplikacím TURP patří krvácení, TUR syndrom, inkontinence moči, obstrukce dolních močových cest, striktura močové trubice, kontraktura hrdla močového měchýře, erektilní dysfunkce, retrográdní ejakulace, močová infekce a selhání léčby [33]. Nejčastěji až v 95 % se vyskytuje retrográdní ejakulace. Ve 4 až 29 % případů dochází ke vzniku striktury močové trubice [31]. Riziko inkontinence moči se může snížit správnou operační technikou a dokonalou orientací během operace [33].

Závažnou komplikací s nízkým výskytem je TUR syndrom. Projevuje se nauzeu, zvracením, dezorientací, poruchami vidění a vědomí, bradykardií a hypertenzí. Příčinou je absorpce velkého množství irigační tekutiny do krevního oběhu a vzniku hyponatrémie. Také může být způsoben toxicitou glycinu a amoniových iontů, sérovou osmolalitou a absorbcí substancí z prostaty [33].

Ke krvácení dochází především v terminální fázi operace. Řeší se elektrokoagulací nebo tamponádou rozepjatým balonkem katétru. Podávání krevních transfuzí se v posledních letech snižuje. U pacientů s antikoagulační a antiagregační terapií se léčba vysazuje 2 týdny před operací [33].



Obr. 4 TURP [34]

TVPE

Transvezikální prostatektomie (TVPE) patří ke klasickým otevřeným operačním metodám BHP [9]. Otevřené operace se volí u pacientů s velkou prostatou 80-100 ml, s cystolitiázou nebo současně operaci divertiklu [9, 10]. TVPE se používá již méně [9]. Při suprapubické transvezikální prostatektomii se odstraní zvětšená část prostaty a periferní část prostaty je ponechána [31].

Po TVPE dochází ke zlepšení LUTS o více než 70 %, u Q_{\max} je zlepšení o 175 % (v absolutních hodnotách 8,2 -22,6 ml/s). Postmikční reziduum se snižuje po operaci o 65 % [1].

Komplikace TVPE jsou podobné jako TURP [31]. Retrográdní ejakulace se vyskytuje u 80 % případů [1]. Srovnáním s TURP se více objevuje inkontinence moči a použití transfuze krve [31]. Kontraktura hrdla močového měchýře vzniká u 1,8 % případů [1].

Laserová terapie

Začátek laserové terapie BHP se datuje v r. 1986 [32]. Lasery se liší produkovanou vlnovou délkou elektromagnetického spektra [18]. Lasery s různou

vlnovou délkou mají odlišné vlastnosti v průniku do tkáně (penetraci) a rozsahu energie [9, 18]. Principem terapie laserem je absorpce laserové energie, která způsobuje zahřívání tkáně [18]. V místě působení laseru dochází při teplotě 100 °C ke koagulaci tkáňových proteinů nebo cév, následně k nekróze, resorpci a zmenšení objemu prostatické tkáně [18, 32]. Při 300 °C je tkáň odstraněna vaporizací- „vypařením“ [32].

Existují 4 typy laserů používaných k léčbě BHP- Nd:YAG (ytrium aluminium garnet) laser, holmium:YAG laser, KTP (kalium titanylfosfát):YAG laser a diodový laser [1, 31]. Nd:YAG laser je zdrojem vlnových délek 1064 nm a penetruje 4 až 6 mm do tkáně. Nejvíce penetruje do tkáně diodový laser (přibližně 10 mm) využívající vlnovou délku 830 nm. KTP laser o vlnové délce 532 nm proniká do 0,3 až 1,0 mm a holmium:YAG laser využívá vlnovou délku 2100 nm a penetruje do 0,5 mm tkáně [9].

K metodám terapie BHP využívající laser řadíme transuretrální laserem indukovanou prostatektomii (TULIP), VLAP, ILC, kontaktní vaporizace prostaty (CLAP – Contact laser ablation of the prostate), fotoselektivní vaporizaci prostaty (PVP), holmiovou resekci prostaty (HoLRP) a holmiovou enukleaci prostaty (HoLEP) [9, 31, 32].

TULIP využívá Nd:YAG laser, vlákno zkosené v úhlu 90 stupňů a 75 MHz rektální ultrazvukovou sondu. Tato metoda se však již málo používá, protože je technicky náročná a finančně nákladná [32].

Hodně rozšířenou laserovou metodou je VLAP. Narozdíl od TULIP je technicky jednoduchá a praktická [32]. VLAP používá klasicky Nd:YAG laser spolu s různými typy vláken [18, 32]. Tenká vlákna jsou vedena cystoskopem a na konci se lámou kolmo k podélné ose [18]. Laserová energie přenášena vlákny v tkáni způsobuje koagulační nekrózu nebo vaporizaci [18, 32]. Tzv. nekontaktní technika vede ke koagulační nekróze přilehlé tkáně prostaty. Paprsek laseru působí podél prostatické uretry a postupně se aplikuje opakovaně se značným překrýváním až do koagulace celé obturující tkáně [18]. Vaporizace se dosáhne zvýšenou energií, zmenšením plochy aplikované energie a použitím kontaktního vlákna- tzv. kontaktní technika. Při této technice se využívá KTP laser [18, 32]. Indikovaná je jen pro adenomy maximálně do velikosti 40 gramů, protože je velmi pomalá. Po VLAP je nutná dlouhodobá katetrizace, při níž se hodně vyskytují iritační symptomy [32].

ILC je metoda využívající nejčastěji diodový laser nebo Nd:YAG laser. Anestezie může být místní, regionální nebo celková [18]. Podle objemu prostaty jsou transuretrálně vpichována optická vlákna, která vedou energii laseru a tvoří koagulační

nekrózu prostatické tkáně [18, 32]. Jedním až dvěma vpichy se koaguluje asi 5 až 10 g tkáně [18]. Dochází k atrofii a zmenšení objemu prostaty, snížení obstrukce prostatické uretry a zmírnění symptomů BHP. Tato metoda nekrotizuje tkáň uvnitř adenomu a šetří sliznici uretry. Po výkonu se tak vyskytují méně iritační symptomy [18, 32].

Holmium:YAG laser (Ho:YAG) se používá k holmium-laserové resekci (HoLRP) a enukleaci (HoLEP) prostaty. Jedná se o pulzní laser s optickým skelným vláknem, jehož energie je dobře absorbována vodou. Využívá se pro endoskopické laserové operace ve vodném prostředí, protože energie proniká jen do přibližně 0,5 mm tkáně. Při HoLRP a HoLEP se používá spinální nebo celková anestezie. Operace zlepšují symptomy BHP, průtok moči podobně jako u TURP a kvalitu života. Vzácně se vyskytují komplikace jako makroskopická hematurie a dysurie [18].

HoLRP je technika podobná TURP, k incizi prostatické tkáně slouží laser [32]. Odřezané části jsou na konci operace odstraněny z močového měchýře evakuátorem [18, 32]. Během operace se část tkáně odpaří, proto je množství tkáně o 20 až 40 % menší v porovnání s TURP. Resekovaná tkáň se může histologicky vyšetřit narozdíl od ostatních laserových technik. Provedení HoLRP je náročné a je potřeba výborná endoskopická zručnost a zkušenost [18].

HoLEP využívá holmiový laser s výkonem 80 až 100 wattů k enukleaci zvětšené části prostaty. Způsob odstranění je podobný jako při otevřené operaci, přístup je však endoskopický a při výkonu jsou menší krevní ztráty [31]. Incize se provádí v úrovni pouzdra prostaty a adenom je uvolněn do močového měchýře. Pomocí molcelátoru je tkáň nasekána a odsáta. Pomocí HoLEP lze odstranit různou velikost prostaty. Tato metoda je v současnosti populární [32]. Technika metody je stejně jako HoLRP náročná a přístrojové vybavení je nákladné [31, 32].

KTP laser se používá v léčbě BHP od r. 1997 [32]. Fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP- Photoselective laser vaporization of the prostate) využívá KTP laser s výkonem 80-120 wattů. Principem PVP je absorpce energie laseru a následná vaporizace tkáně prostaty. Vaporizace je rychlá s vynikajícím hemostatickým účinkem. Energie laseru neproniká příliš hluboko do tkáně, nedochází tak k poškození okolní tkáně [31, 32]. Riziko TUR syndrom se snižuje kombinací minimálního vstřebávání proplachu a použití izotonické iontové irigační tekutiny. Pacienti se tak zotavují po tomto výkonu rychle [32]. Měchýřový katétr je díky minimálním krevním ztrátám zaveden jen na krátkou dobu (méně než 24 hodin) nebo vůbec. Krátkodobá a

střednědobá účinnost PVP je rovnocenná s TURP nebo Ho:LEP. Technika PVP je relativně snadná, ale přístrojové vybavení je nákladné [31].

TUMT

Transuretrální mikrovlnná termoterapie využívá mikrovlnnou energii k zahřívání tkáně na 80°C, a tím dochází ke koagulační nekróze tkáně prostaty [10, 18]. V hrdle a aktivní části prostatické uretry je uložen balonek katétru, kterým se přenáší vlny. Během výkonu se provádí laváž s chladícím roztokem [18]. Tato metoda používá lokální anestezii [10].

Z komplikací TUMT se nejvíce vyskytuje močová retence. Řeší se zavedením katétru přibližně na 14 dní. Později se můžou objevit iritační příznaky a retrográdní ejakulace. Výskyt pooperační hematurie po TUMT je malý [18].

Pokles I-PSS je stejný jako u TURP. TUMT může být jako alternativní řešení u pacientů, kteří nechťení podstoupit operační výkon jako TURP [18].

TUNA

TUNA – transurethral needle ablation of the prostate patří k jednoduchým a bezpečným metodám léčby BHP. Používá se většinou jen lokální anestezie, proto lze výkon provádět ambulantně [18]. Principem je přenos radiofrekvenční energie o nízké intenzitě do prostatické tkáně, kde následně vznikne koagulační nekróza, poté dochází k zjizvení a retrakci tkáně [10, 18]. K přenosu slouží dvě výsuvné jehly a zavádí se transuretrálně. Vpichy jehel se provádí přibližně 1 cm od sebe do obou laloků. Sliznice uretry se při výkonu nepoškozuje [18].

Dlouhodobá účinnost TUNA není zatím přesně stanovena. Nepatří proto k metodám první volby léčby BHP. Z komplikací se nejvíce vyskytuje močová retence, iritační symptomy a mírná hematurie. Močová retence trvá 1 až 3 dny, iritační symptomy 4 až 6 týdnů [18].

HIFU

HIFU – High-intensity focused ultrasound (transrektální fokusovaný ultrazvuk o vysoké intenzitě) je zatím brána jako experimentální metoda. Podobně jako

u ostatních metod také u HIFU vzniká koagulační nekróza, dochází tak k destrukci tkáně prostaty. Ultrazvukový paprsek o frekvenci 4 MHz je zacílen do malého ložiska tkáně, kde pak dochází k nekróze. Objem destruované tkáně je přibližně 2 mm na průměr a 10 mm na délku [18]. Teplota v tkáni při HIFU dosahuje 80 až 200 °C. Při výkonu je použita svodná nebo celková anestezie [5].

Pacienti metodu HIFU dobře tolerují. Po operaci se může objevit protahovaná močová retence, makroskopická hematurie a hemospermie [18].

Prostatické stenty

Prostatické stenty nebo spirály jsou alternativní metodou místo TURP. Používají se u pacientů, u kterých se nemůže provést TURP a nechtějí mít katétr [31]. Stenty jsou zaváděny endoskopicky do prostatické uretry [18, 31]. Permanentní stenty se v současnosti nedoporučují, kromě starých polymorbidních nemocných. Inkrustace (obr.5), močová infekce a chronická bolest patří k častým komplikacím stentů. Ke krátkodobému použití jsou vyráběny biodegradabilní stenty. Slouží k překlenutí pooperačního období u některých méně invazivních metod terapie BHP [18].



Obr. 5 Inkrustace prostatického stentu [18]

Kryoablační metody

Technika kryoablace byla poprvé použita při léčbě BHP v roce 1966. Principem je zmrazení prostatické tkáně tekutým dusíkem nebo jinou kryogenní substancí, čímž dochází k destrukci tkáně. Proces zmrazování musí být přesně kontrolován. Technika

byla během posledních let různě modifikována. Kryosondy jsou zaváděny za pomoci TRUS. Prostata je zmrazena na -196°C na 5 až 10 minut. Uretrou je zaváděn solný roztok o teplotě 40°C , tím se zabrání zmražení, následné nekróze a striktuře uretry [35].

Mechanismus poškození buňky spočívá v denaturaci proteinů způsobenou dehydratací, přemístění vody z intracelulárního do extracelulárního prostoru, ruptuře buněčné stěny zvětšovanými ledovými krystaly, toxické koncentraci buněčných složek, termálním šoku z rychlého zmražení, pomalém tání, ve vaskulární stázi, v odlišné reakci buněk na teploty pod 0 a ve zvýšené apoptóze. Z komplikací se po prostatické kryoablacii objevují například inkontinence, hematurie, striktura močové trubice, infekce močových cest a další [35].

2.4. Jiná léčba

Prostata je dobře přístupná transrektálně nebo transperineálně. Zkouší se proto některé látky, která by po zavedení do tkáně prostaty její objem zmenšily. Dobré výsledky jsou po intraprostatickém podání botulinu toxinu (BTX) [31]. Dále se zkouší aplikace absolutního alkoholu [10].

BTX

Botulinum toxin je produkován grampozitivní anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Existuje 7 rozdílných typů neurotoxinů A až G. K terapii se používá toxin typu A (Botox) v terapeutických dávkách 100 až 300 U v rozdílných objemech (4-20 ml). Transuretrální podání BTX vyžaduje anestezii a cystoskopii. Bez anestezie se může aplikovat BTX transrektálně nebo transperineálně. Injekce BTX se podává do středu přechodné zóny [36]. BTX působí inhibici uvolňování acetylcholinu z presynaptické části nervového zakončení. Důsledkem denervace je atrofie prostatické tkáně [31].

Výsledkem terapie bylo zmenšení objemu prostaty a výrazné zlepšení subjektivních potíží během několika týdnů [31]. Kuo a kol. zaznamenali ve své studii významné zlepšení v Q_{\max} u 30,3 %, v PVR u 77,8 % a v objemu prostaty u 29,9 % případů po 3 měsících. Výsledky studie Guercini a kol. vykazovaly zlepšení v I-PSS u 45,8 % (z 24 na 13), v Q_{\max} u 87,8 % (z 8,2 na 15,4 ml/s), PVR se snížilo u 64,1 % (295 na 106 ml), objem prostaty se zmenšil u 38,7 % (ze 106 na 65 ml) a hladina PSA

poklesla u 28,4 % případů (z 9,5 na 6,8 ng/ml) v 1 měsíci. Terapie BHP intraprostatickým podáním BTX je jednoduchá a levná [36].

Chemoablace absolutním alkoholem

Aplikací alkoholu do prostaty dochází ke koagulační nekróze. Následně se zmenšuje obstrukce. Tato metoda je zatím experimentální a řadí se alternativním invazivním metodám [9, 10].

Goya a kol. ve své studii zkoušeli novou techniku injekci dehydrovaného ethanolu transuretrální aplikací do prostaty. Použili 3,5 až 12 ml ethanolu a podávali ho na 4 až 8 míst v prostatě. Během operace nebyly žádné komplikace. Výsledkem byla pooperační močová retence, I-PSS pokleslo z 23,1 na 12,2 po 3 měsících, Q_{\max} se zvýšil z 8,0 na 13,1 ml/s a PVR se snížilo ze 129,1 na 49,3 ml. V objemu prostaty nebyla významná změna [37].

PRAKTICKÁ ČÁST

V praktické části jsem se zabývala vývojem léčby BHP. Na studii jsem pracovala s MUDr. Miroslavem Loudou Ph.D. V první části jsem porovnávala vývoj počtu operací a předepsaných receptů a pozorovala jsem vzrůst počtu pacientů na Urologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Druhá část uvádí přehled registrovaných α -lytik a léčiv obsahující finasterid v ČR za období od roku 1997 do roku 2008. Ve třetí části studie jsem srovnávala finanční náklady léčby BHP za 1 rok metodou TURP, TVPE a medikamentózní léčbu tamsulosinem v sousedních státech ČR a v USA.

1. Vývoj léčby v ČR

Úvod

Léčba BHP závisí na stupni závažnosti symptomů. U pacientů s mírnými symptomy se používá medikamentózní terapie nebo *Watchful waiting*. Pokud má pacient symptomy těžké, přistupuje se k operaci. V posledních letech došlo ke změnám strategie léčby BHP. Je snaha přistupovat k chirurgické terapii BHP jen u pacientů, kde nezabírá jiná léčba. Chirurgická léčba je z ekonomického hlediska nákladnější. Poklesem počtu operací by se měly snížit náklady na terapii BHP.

Materiál

Studie sleduje počet pacientů a terapii BHP na Urologické klinice ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Data zahrnují operace BHP endoskopicky - transuretrální resekce prostaty (TURP) a otevřenou cestou - transvezikální prostatektomie (TVPE) od roku 1997 do 2007. Do studie byla vzata data o počtu pacientů, návštěv a předepsaných receptů na Urologické klinice ve FN HK.

Výsledky

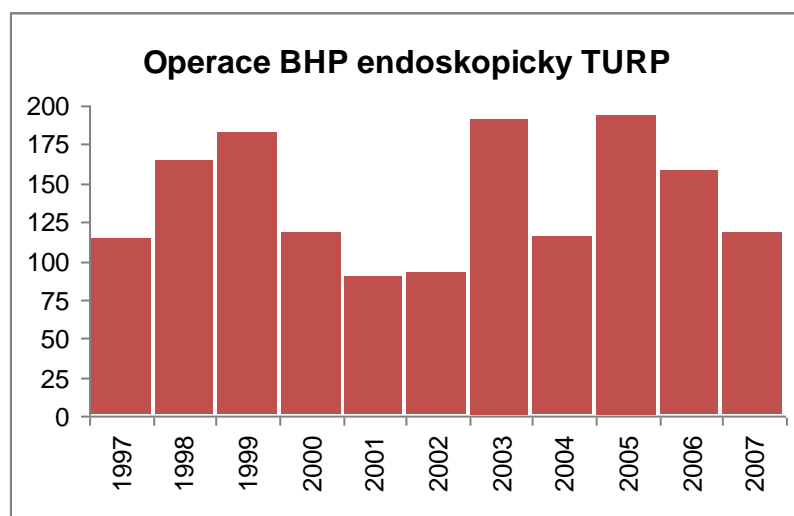
Graf 1 a tab. 1 ukazuje počet provedených operací endoskopicky TURP v jednotlivých letech na Urologické klinice ve FN v HK. Průměrný počet provedených operací ročně činil za toto období 139. Od roku 1997 do roku 1999 nastal v počtu operací BHP pomocí TURP pozvolný nárůst. V letech 2000 až 2002 se počet TURP zmenšil. Nejméně operací ze sledovaných údajů bylo provedeno v roce 2001, celkem 89 TURP. V roce 2003 byl nárůst operací více než dvojnásobný v porovnání s předešlým

rokem. Podobný počet TURP byl vykonán i v roce 2005. Poslední roky se počet opět zmenšuje. Souvisí to nejspíše se změnou terapie v posledních letech. Upřednostňuje se farmakologická léčba před léčbou chirurgickou, pokud to stav pacienta umožňuje.

Operace BHP endoskopicky TURP	
1997	113
1998	164
1999	182
2000	117
2001	89
2002	91
2003	191
2004	115
2005	193
2006	158
2007	117

průměr = 139

Tab. 1 Operace BHP endoskopicky TURP

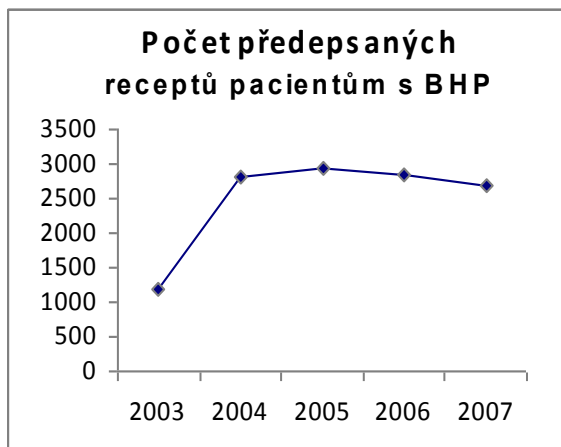


Graf 1 Operace BHP endoskopicky TURP

Graf 2 a tab. 2 sledují nárůst předepsaných receptů na BHP na Urologické klinice ve FN HK za období roku 2003 až 2007. Od roku 2004 se počet vydaných receptů zvětšil dvojnásobně v porovnání s rokem 2003. V roce 2003 bylo předepsáno 1175 receptů, v r. 2007 činil počet receptů 2691. Průměrně bylo předepsáno 2491 receptů.

Počet receptů s BHP	
2003	1175
2004	2803
2005	2951
2006	2833
2007	2691

průměr = 2491



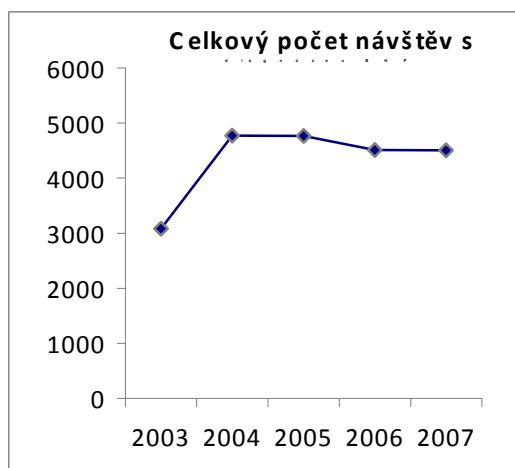
Tab. 2 Počet receptů s BHP

Graf 2 Počet předepsaných receptů pacientům s BHP

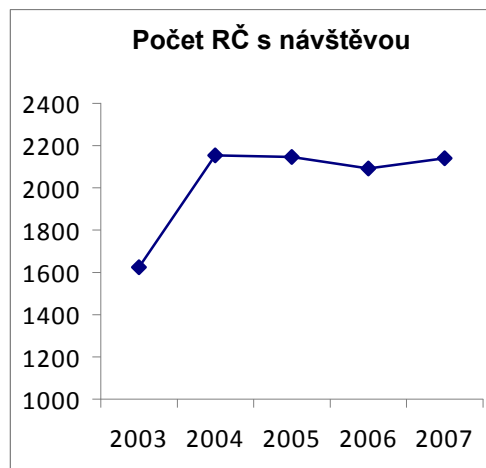
Tab. 3 zobrazuje celkový počet návštěv, počet pacientů podle rodných čísel (RČ) s diagnózou BHP a počet návštěv na 1 pacienta. Největší nárůst pacientů a návštěv byl v roce 2004 (2154 pacientů, 4769 návštěv), na jednoho pacienta připadlo 2,21 návštěv za rok. Bylo předepsáno také nejvíce receptů (2803). Od roku 2004 bylo evidováno více jak 4500 návštěv za rok, celkem Urologickou kliniku ročně navštívilo přes 2000 pacientů. Za období od r. 2003 až 2007 byl průměrný počet návštěv s diagnózou BHP 4323 a počet pacientů 2031. Nárůst návštěv je zobrazen na grafu 3 a 4. Jeden pacient průměrně navštívil kliniku ročně 2,12krát ve sledovaných letech. Největší počet návštěv pacienta byl v r. 2005.

	Celkový počet návštěv s diagnózou BHP	Počet RČ (pacientů) s návštěvou	Počet návštěv na 1 pacienta
2003	3076	1624	1,89
2004	4769	2154	2,21
2005	4760	2146	2,22
2006	4509	2091	2,16
2007	4501	2140	2,10
průměr	4323	2031	2,12

Tab. 3 Celkový počet návštěv, počet pacientů podle rodných čísel (RČ) s diagnózou BHP a počet návštěv na 1 pacienta



Graf 3 Celkový počet návštěv s diagnózou BHP



Graf 4 Počet RČ s návštěvou

	celkový počet návštěv pacientů s BHP	počet předepsaných receptů	počet receptů na 1 návštěvu	počet návštěv na 1 pacienta	počet receptů na 1 pacienta
2003	3076	1175	0,38	1,89	0,72
2004	4769	2803	0,59	2,21	1,30
2005	4760	2951	0,62	2,22	1,38
2006	4509	2833	0,63	2,16	1,36
2007	4501	2691	0,60	2,10	1,26
průměr	4323	2491	0,56	2,12	1,20

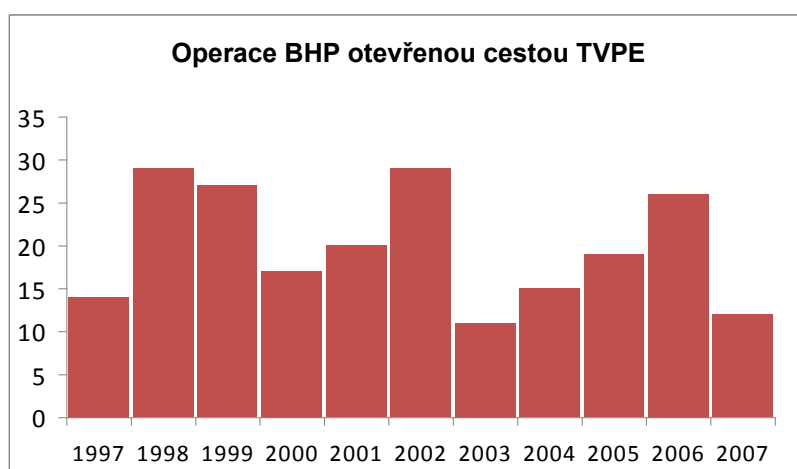
Tab. 4 Počet předepsaných receptů na 1 návštěvu, počet návštěv na 1 pacienta a počet receptů na 1 pacienta za rok

V tab. 4 jsou vypočítány počty předepsaných receptů na 1 návštěvu, počet návštěv na 1 pacienta a počet receptů na 1 pacienta za rok. Počet receptů na 1 pacienta byl spočítán vynásobením počtu receptů na 1 návštěvu a počtu návštěv 1 pacienta za rok. Průměrně bylo ročně předepsáno 0,56 receptů na 1 návštěvu, 1 pacientovi bylo ročně předepsáno 1,2 receptů. Počet předepsaných receptů na 1 návštěvu do r. 2006 stoupl na 0,63 receptu.

Tab. 5 a graf 5 udávají počet operací otevřenou cestou TVPE. Více operací bylo prováděno v letech 1998, 1999, 2002 a 2006. Výraznější pokles operací vzhledem k předcházejícím rokům byl v roce 2003 a 2007. Od roku 2003 do r. 2006 počet operací TVPE mírně vzrostl. V roce 2007 bylo operací TVPE poměrně stejně v porovnání s rokem 2003. Avšak porovnáme-li počet pacientů v těchto dvou letech, zjistíme, že

touto terapií bylo léčeno procentuálně méně pacientů (tab. 6). Průměrně bylo za stanovené období operováno otevřenou cestou TVPE 20 pacientů ročně.

Operace BHP otevřenou cestou TVPE	
1997	14
1998	29
1999	27
2000	17
2001	20
2002	29
2003	11
2004	15
2005	19
2006	26
2007	12

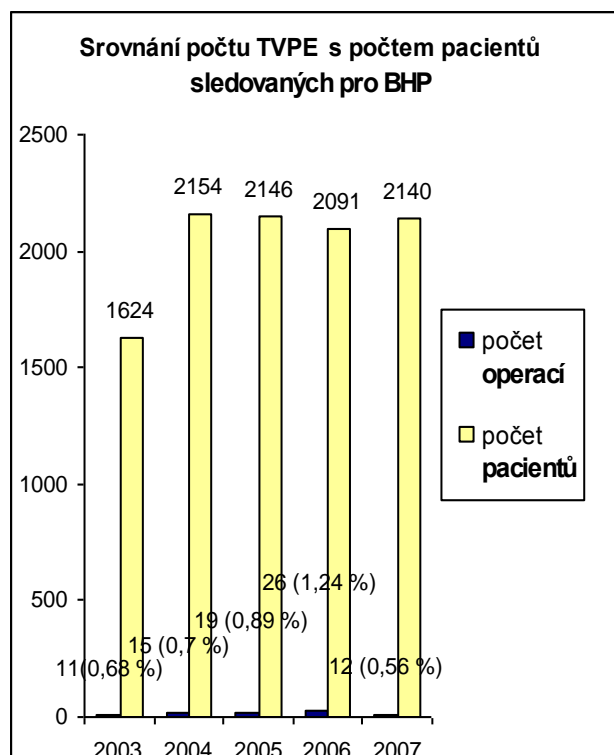


průměr = 20

Tab. 5 a Graf 5 Operace BHP otevřenou cestou TVPE

Tab. 6 a graf 6 ukazuje procentuální zastoupení operovaných pacientů TVPE v letech 2003-2007. Od r. 2003 do r. 2006 pozvolna narostl poměr operovaných pacientů BHP pomocí TVPE (0,68 %-1,24 %). Nejmenší podíl odoperovaných pacientů TVPE nastal v r. 2007 (0,56 %).

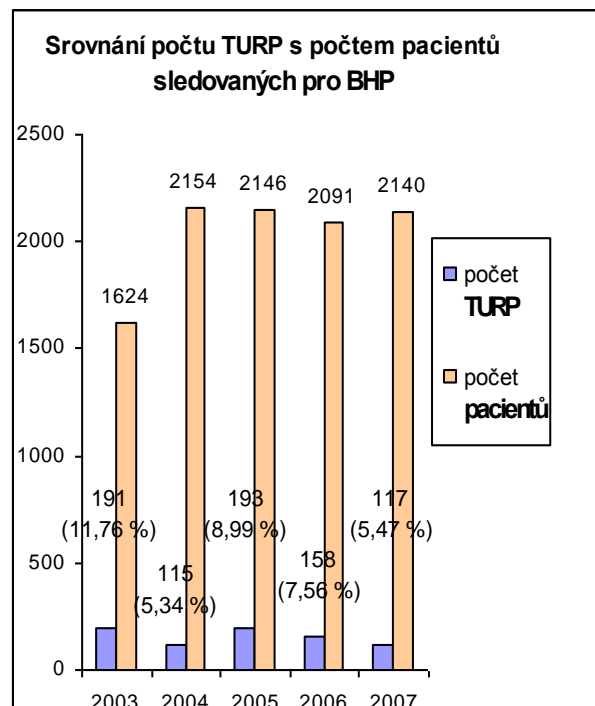
	počet pacientů	počet operací TVPE	%
2003	1624	11	0,68
2004	2154	15	0,7
2005	2146	19	0,89
2006	2091	26	1,24
2007	2140	12	0,56



Tab. 6 a Graf 6 Srovnání počtu TVPE s počtem pacientů sledovaných pro BHP

Tab. 7 a graf 7 zobrazují procentuální zastoupení operací BHP endoskopicky-TURP. Můžeme sledovat pokles procentuálního zastoupení operací TURP k celkovému počtu pacientů v letech 2004 a 2007 (5,34 %; 5,47 %).

	počet pacientů	počet operací TURP	%
2003	1624	191	11,76
2004	2154	115	5,34
2005	2146	193	8,99
2006	2091	158	7,56
2007	2140	117	5,47



Tab. 7 a Graf 7 Srovnání počtu TURP s počtem pacientů sledovaných pro BHP

Závěr

Na Urologické klinice ve FN v Hradci Králové vzrostl za období od roku 2003 do r. 2007 počet pacientů s diagnózou BHP. Počet pacientů navštěvující oddělení od r. 2004 přesahuje ročně hodnotu 2000 pacientů. Nárůst zaznamenala i medikamentózní terapie. Počet receptů na BHP se pohybuje průměrně okolo 2491 receptů ročně. Počet předepsaných receptů na 1 návštěvu vzrostl z 0,38 na 0,63 receptů v letech 2003 a 2006.

Naopak chirurgická léčba má v posledních letech tendenci k poklesu. Sledované období bylo delší než u medikamentózní terapie. Data zahrnovala období od r. 1997 do r. 2007. Průměrný počet operací endoskopicky TURP byl 139 a otevřenou cestou TVPE 20 operací ročně. Do r. 1999 počet TURP na oddělení vzrostl na 182 operací za rok. Poté se do r. 2002 počet snížil na hodnotu přibližně 100 operací za rok. V těchto letech vzrostl počet TVPE za rok až na 29 výkonů (r. 2002). V roce 2005 byl počet

provedených TURP za celé období nejvyšší, na oddělení se provedlo 193 TURP. Od tohoto roku počty TURP klesaly. Počty provedených TVPE se snižují od r. 2006.

Z chirurgických operací se více prováděla TURP. Procentuální zastoupení TURP k počtu operovaných pacientů s BHP za rok kleslo od r. 2003 z 11,76 % na 5,47 % v r. 2007. Procentuální zastoupení TVPE v r. 2006 činilo 1,24 %, další rok kleslo na 0,56 % operovaných pacientů.

2. Přehled registrovaných léčiv v ČR v letech 1997 až 2008

Pro svoji studii jsem zjišťovala počet registrovaných α -lytik a počet registrovaných finasteridů v ČR. Časové období bylo vymezeno od roku 1997 do roku 2008. Data jsem získala z programu AISLP [38] (Automatizovaný informační systém léčivých přípravků) a z Věstníků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) ročníku 2007 [39].

Z Věstníku SÚKL jsem v nově registrovaných léčiv zjistila ATC skupinu (Anatomicko-Terapeuticko-Chemická skupina) BHP a ATC doxazosinu. V programu AISLP jsem podle ATC skupiny vyhledala jednotlivá léčiva a podle jejich registračních čísel jsem zjišťovala počet v daném období. Výsledky jsou uvedeny v tab. 8 a tab. 9.

V roce 1997 bylo v ČR registrovaných celkem pět α -lytik. Jako první byl registrovaný XATRAL 5-SR v roce 1995. Deset nových α -lytik přibýlo během let 1999 a 2000. Velký nárůst počtu těchto léčiv nastal v r. 2005, bylo registrováno sedmnáct nových léčiv. V r. 2006 vzrostl počet léčiv na 45, v r. 2008 bylo na trhu celkem 54 α -lytik. Přehled názvů α -lytik pro určitý rok jsou uvedeny v následující tab. 8.

Alfalytika Registrovaná léčiva v letech 1997-2008		počet
1997	HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, OMNIC 0,4 , XATRAL 5-SR	5
2002	CARDURA XL 4 MG, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, OMNIC 0,4 , XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	15
2003	CARDURA XL 4 MG, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, OMNIC 0,4 , XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	15
2004	CARDURA XL 4 MG, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, OMNIC 0,4 , XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	15
2005	CARDURA XL 4 MG, DOXA XL, FOKUSIN, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, OMNIC 0,4 , OMNIC TOCAS 0,4 , TAFLOSIN 0,4 MG, TAMSUCAP 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL ACTAVIS 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL HEXAL 0,4 , TAMSULOSIN HCL KIRON 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL MERCK 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL PLIVA 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL SANDOZ 0,4 , TAMSULOSIN HCL TEVA 0,4 MG, TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM YAMANOUCHI, TANYZ, TERAZOSIN HEXAL 2, TERAZOSIN HEXAL 5, UROSTAD, WINDOXA XL, XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	33

2006	APO-TAMIS, ALFUZOSIN MERC 10 MG, ALFUZOSIN MERCK 5 MG, ALFUZOSIN MYLAN 10 MG, ALFUZOSIN MYLAN 5 MG, ALFUZOSIN SANDOZ 10 MG, ALFUZOSIN SANDOZ 5 MG, ALFUZOSTAD 10 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM, CARDURA XL 4 MG, DAMURGIN 0,4 MG TVRDÉ TOBOLKY, DOXA XL, DOXAZOSIN MERCK 4 MG, FOKUSIN, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, LANNATAM, OMNIC 0,4 , OMNIC TOCAS 0,4 , TAFLOSIN 0,4 MG, TAMSUCAP 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL ACTAVIS 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL HEXAL 0,4 , TAMSULOSIN HCL KIRON 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL MERCK 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL PLIVA 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL SANDOZ 0,4 , TAMSULOSIN HCL TEVA 0,4 MG, TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM YAMANOUCHI, TAMUROX, TANYZ, TERAZOSIN HEXAL 2, TERAZOSIN HEXAL 5, UROSTAD, WINDOXA XL, XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	45
2007	APO-TAMIS, ALFUZOSIN MERC 10 MG, ALFUZOSIN MERCK 5 MG, ALFUZOSIN MYLAN 10 MG, ALFUZOSIN MYLAN 5 MG, ALFUZOSIN SANDOZ 10 MG, ALFUZOSIN SANDOZ 5 MG, ALFUZOSTAD 10 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM, CARDURA XL 4 MG, DAMURGIN 0,4 MG TVRDÉ TOBOLKY, DOXA XL, DOXAZOSIN MERCK 4 MG, DOXAZOSIN RETARD 4 MG 1A PHARMA, DOXAZOSIN SANDOZ RETARD 4 MG, DOZONE 2 MG, DOZONE 4 MG, FOKUSIN, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, LANNATAM, OMNIC 0,4 , OMNIC TOCAS 0,4 , SOLESMIN 0,4 MG, TAFLOSIN 0,4 MG, TAMIPRO, TAMSEC, TAMSUCAP 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL ACTAVIS 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL HEXAL 0,4 , TAMSULOSIN HCL KIRON 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL MERCK 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL PLIVA 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL REGISTRATIEBEHEER 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL SANDOZ 0,4 , TAMSULOSIN HCL STICHTING 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL TEVA 0,4 MG, TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM YAMANOUCHI, TAMUROX, TANYZ, TERAZOSIN HEXAL 2, TERAZOSIN HEXAL 5, UROSTAD, WINDOXA XL, XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	54
2008	APO-TAMIS, ALFUZOSIN MERC 10 MG, ALFUZOSIN MERCK 5 MG, ALFUZOSIN MYLAN 10 MG, ALFUZOSIN MYLAN 5 MG, ALFUZOSIN SANDOZ 10 MG, ALFUZOSIN SANDOZ 5 MG, ALFUZOSTAD 10 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM, CARDURA XL 4 MG, DAMURGIN 0,4 MG TVRDÉ TOBOLKY, DOXA XL, DOXAZOSIN MERCK 4 MG, DOXAZOSIN RETARD 4 MG 1A PHARMA, DOXAZOSIN SANDOZ RETARD 4 MG, DOZONE 2 MG, DOZONE 4 MG, FOKUSIN, HYTRIN 2 MG, HYTRIN 5 MG, HYTRIN BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY, KAMIREN 1, KAMIREN 2, KAMIREN 4, KORNAM 2 MG, KORNAM 5 MG, LANNATAM, OMNIC 0,4 , OMNIC TOCAS 0,4 , SOLESMIN 0,4 MG, TAFLOSIN 0,4 MG, TAMIPRO, TAMSEC, TAMSUCAP 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL ACTAVIS 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL HEXAL 0,4 , TAMSULOSIN HCL KIRON 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL MERCK 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL PLIVA 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL REGISTRATIEBEHEER 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL SANDOZ 0,4 , TAMSULOSIN HCL STICHTING 0,4 MG, TAMSULOSIN HCL TEVA 0,4 MG, TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM YAMANOUCHI, TAMUROX, TANYZ, TERAZOSIN HEXAL 2, TERAZOSIN HEXAL 5, UROSTAD, WINDOXA XL, XATRAL 5-SR, XATRAL UNO, ZOXON 1, ZOXON 2, ZOXON 4	54

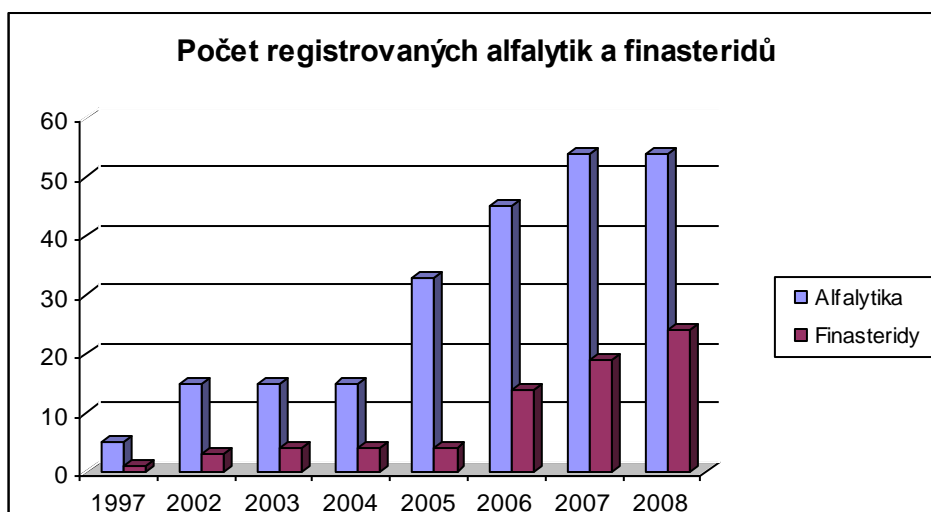
Tab. 8 Alfalytika Registrovaná léčiva v letech 1997-2008

Prvním registrovaným finasteridem v ČR byl v r. 1992 PROSCAR. Další finasterid na trhu byl v r. 2000 PENESTER. Celkový počet registrovaných finasteridů v r. 2002 byl 3. V r. 2006 vzrostl počet na 14, v r. 2007 na 19 a 2008 na 24 léčiv. Názvy léčiv jsou v tab. 9.

	Finasterid Registrovaná léčiva v letech 1997-2008	počet
1997	PROSCAR	1
2002	FINEX, PENESTER, PROSCAR	3
2003	FINEX, LEKOPROST, PENESTER, PROSCAR	4
2004	FINEX, LEKOPROST, PENESTER, PROSCAR	4
2005	FINEX, LEKOPROST, PENESTER, PROSCAR	4
2006	DUROMERAN 5 MG, EDUFIL 5 MG, FINASTERID ACTAVIS 5 MG, FINASTERID PHARMA 5 MG, FINASTERID PESERI 5 MG, FINANORM 5 MG, FINEX, FINPROS 5 MG, IBITION 5 MG, LEKOPROST, MOSTRAFIN, PENESTER, PROSCAR, RADICUT 5 MG	14
2007	ANDROFIN 5 MG, APO-FINAS, DUROMERAN 5 MG, EDUFIL 5 MG, FINAJELF 5 MG POTAHOVANÉ TABLETY, FINANORM 5 MG, FINASTERID ACTAVIS 5 MG, FINASTERID ORION 5 MG, FINASTERID PHARMA 5 MG, FINASTERID PESERI 5 MG, FINEX, FINPROS 5 MG, GEFIN 5 MG, IBITION 5 MG, LEKOPROST, MOSTRAFIN, PENESTER, PROSCAR, RADICUT 5 MG	19
2008	ANDROFIN 5 MG, APO-FINAS, DUROMERAN 5 MG, EDUFIL 5 MG, FINAJELF 5 MG POTAHOVANÉ TABLETY, FINARD 5 MG FINANORM 5 MG, FINASTERID ACTAVIS 5 MG, FINASTERID AUROBINDO 5 MG, FINASTERID JENSON 5 MG, FINASTERID MYLAN 5 MG, FINASTERID ORION 5 MG, FINASTERID PHARMA 5 MG, FINASTERID PESERI 5 MG, FINASTERID TEVA 5 MG, FINEX, FINPROS 5 MG, GEFIN 5 MG, IBITION 5 MG, LEKOPROST, MOSTRAFIN, PENESTER, PROSCAR, RADICUT 5 MG	24

Tab. 9 Finasterid Registrovaná léčiva v letech 1997-2008

Graf 8 porovnává počty registrovaných α -lytik a finasteridů v určitých letech. Ukazuje nárůst přípravků jednotlivých léčiv. Počet α -lytik přesahuje počty finasteridů nejméně trojnásobně.



Graf 8 Počet registrovaných alfalytik a finasteridů

3. Stanovení finančních nákladů léčby benigní hyperplasie prostaty TURP, TVPE a tamsulosinu

Cíl práce

Cílem studie bylo stanovit finanční náklady léčby BHP za rok. Sledované metody terapie byly TURP, TVPE a medikamentózní léčbu představoval tamsulosin. Náklady léčby BHP jednotlivých metod jsem porovnávala v dané zemi za jeden rok. Analýza měla stanovit, která metoda léčby je nejméně nákladná v dané zemi.

Materiál a metodika

Pro svou studii jsem zjišťovala jednotlivé ceny pro každou metodu léčby. Jako reprezentativní metody chirurgické léčby BHP jsem zvolila TURP z endoskopických operací a otevřené operace zastupuje TVPE. Medikamentózní terapie je představována tamsulosinem. Náklady TURP a TVPE jsou složeny z ceny operace a z ceny hospitalizace na oddělení. Roční náklady medikamentózní terapie tamsulosinem jsou vypočítány z dvanácti balení tamsulosinu po 30 tabletách. Zdrojem dat byly vědecké články a informace od urologických klinik jednotlivých zemích. Finanční náklady vybraných metod léčby BHP jsem stanovovala v Polsku, ve Slovenské republice, v Rakousku, Německu a USA. Data cen těchto metod byla většinou za období od roku 2006 až 2009.

Slovensko

Ve Slovenské republice cena výkonů na lůžkovém zdravotním zařízení není přesně stanovená. Výšku ceny určuje dohoda mezi poskytovatelem zdravotnické služby a zdravotní pojišťovnou podle slovenského zákona č.18/1996. Většinou se cena výkonů účtuje jako paušální cena na konkrétním oddělení. Cena za výkon může být stanovena u určených zdravotnických výkonů nebo může být stanovena cena hospitalizace.

Na oddělení Urologie ve Fakultní nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana v Prešově mají paušální ceny. Pojišťovna za každého pacienta během celé hospitalizace platí paušální cenu podle oddělení. V tab.10 jsou uvedené ceny od různých pojišťoven na pacienta na urologickém oddělení. Pro samoplátce mají cenu hospitalizace na oddělení stanovenou na 715 € (21540 SKK).

	Spoločná ZP	Dôvera ZP	Apollo ZP	Všeobecná ZP	Union ZP
Urologické odd.	(20.000 SKK) 663,88 €	(20.410 SKK) 677,49 €	(20.101 SKK) 667,23 €	(20.000 SKK) 663,88 €	(17.100 SKK) 567,62 €

Tab. 10 Prešov – hospitalizační paušální ceny od pojišťoven na Slovensku (za pobyt pacienta během hospitalizace)

Ve Vojenské nemocnici Bratislava mají cenu za výkon operace TURP stanovenou na 378 €, v přepočtu činí částka 11387,63 SKK. Cena hospitalizace na 1 den je 86 € (2590,84 SKK). V roce 2008 měla Slovenská republika měnu ve Slovenské koruně (SKK).

Podle seznamu léků a léčiv hrazených nebo částečně hrazených zdravotní pojišťovnou Ministerstva zdravotnictví Slovenské republiky je maximální cena tamsulosinu 0,4 mg po 30 tablet výrobku Bazethan 6,46 € [40]. Fokusin stojí 8,55 € a Omnic TOCAS 19,70 €. Další příklady jsou uvedeny v tab. 11.

Cena tamsulosinu 30 tbl na Slovensku	€		€
Bazethan	6,46	Tamsulosin Actavis	6,28
DAMURGIN 0,4 mg	18,81	Tamsulosin-Teva 0,4 mg	6,63
Fokusin	8,55	Tamurox 0,4	6,46
GEROPROSTAN	6,64	Tanyz cps mod 30x0,4 mg	7,29
Omnic TOCAS 0,4	19,70	UROSTAD	8,87
OMIPRO	9,40		

Tab. 11 Cena tamsulosinu 30 tbl na Slovensku

Německo

Spolková republika Německo používá od roku 2002 pro stanovení nákladů operace tzv. G-DRG systém (German-diagnosis related groups). DRG zařazuje případy do podobných skupin a je u nich stanovena jednotná cena, která zahrnuje kromě operace a hospitalizace i ostatní servis. Ceny mohou být modifikované a v jednotlivých nemocnicích se mohou lišit.

Na Klinice a poliklinice urologie při Univerzitě v Bonnu se cena TURP pohybuje okolo 2700 euro. TVPE stojí přibližně 7000 euro. Cenu hospitalizace na jeden den stanovenou nemají, je zahrnutá již v ceně operace.

V Německu se preparáty tamsulosinu většinou prodávají v balení po 20, 50 nebo 100 tabletách. Podle webového portálu Medizinfuchs.de [41] je cena léčiva obsahující účinnou látku tamsulosin například ALNA OCAS 30,82 €, Omnic 17,62 €, Prostacure 12,11 € a Tamsulosin HEXAL 0,4 mg retard 14,73 €. Další léky a ceny jsou uvedeny v tab.12.

Ceny tamsulosinu 20 tbl v Německu	€		€
ALNA OCAS 0,4 mg Retard	30,82	TADIN 0.4mg Hartkapseln	15,23
Omnic	17,62	Tamsulosin AL 0.4 mg Hartkaps.m.veränd.Wirkstofffr	10,87-12,08
Prostacure 0,4 mg Hartkapseln retardiert	12,11	Tamsulosin - CT 0.4 mg Hartkaps.m.verän.Wirkstofffr	12,08-12,09
Prostadil 0,4 mg Hartkapseln	15,22	Tamsulosin esparma 0.4 mg	13,86
Prostalitan 0,4 mg Retardkapseln	12,08	Tamsulosin HEXAL 0.4 mg retard Hartkapseln	14,73
Prostazid 0.4 mg Hartkapseln retardiert	15,23	Tamsulosin Uropharm 0.4 mg	14,05

Tab. 12 Ceny tamsulosinu 20 tbl v Německu

Rakousko

Zdrojem dat byla nemocnice Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz. Účtovaná cena je zde 716,10 euro na den. Cena operace je zahrnuta již v ceně hospitalizace. Střední doba pobytu je pro TVPE a TURP 5 dní.

Léky obsahující tamsulosin například Aglandin a Tamsulosin Hexal retard 0,4 mg podle Niederösterreichische Gebietskrankenkasse [42, 43, 44] jsou 9,50 € a 9,10 €. Příklady uvádím v tab.13.

Ceny tamsulosinu 30 tbl v Rakousku	€
Aglandin retard 0,4mg	9,50
Tamsulosin Actavis retard	8,30
Tamsulosin Arcana retard 0,4mg	9,50
Tamsulosin Interpharm retard	9,50
Tamsulosin „Hexal“ retard 0,4mg	9,10
Tamsulosin Sandoz retard 0,4mg	9,10
Tamsulosin Stada retard 0,4mg	9,45
Tamsunova retard 0,4mg	9,10

Tab. 13 Ceny tamsulosinu 30 tbl v Rakousku

Polsko

Zdrojem dat pro Polsko byl odborný článek *Analiza kosztów rzeczywistych wybranych procedur urologicznych i wielkości refundacji tych kosztów przez Narodowy Fundusz Zdrowia* [45]. Přímé náklady TURP v roce 2007 činily 2058,77 PLN [45]. Tato částka zahrnovala cenu zákroku 799,36 PLN a ceny pobytu a léčení 1259,41 PLN [45]. TVPE ve stejném roce stála 5839,9 PLN, z toho cena zákroku byla 3740,32 PLN a cena pobytu a léčení 2099,58 PLN [45]. V Polsku proplácí určitou částku nákladů operace Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Tamsulosin 30-ti tabletové balení podle webových stránek doz.pl [46] v Polsku stojí například 29,63 PLN za přípravek Fokusin. Cena přípravku Tanyz je 41,15 PLN. Ostatní léky a jejich ceny uvádím v tab.14.

Po přepočítání na Eura při aktuálním kurzu 1 EUR = 4,4653 PLN [47] náklady TURP byly 461,06 € a TVPE 1307,84 €. Ceny léků jsou u Fokusinu a Tanyzu 6,64 € a 9,22 €.

Ceny tamsulosinu 30 tbl v Polsku	€	PLN		€	PLN
Bazetham	8,31	37,12	Tamsudil	8,01	35,77
Fokusin	6,64	29,63	TamsuGen	8,05	35,94
Omnice	10,56	47,15	TamsuLek	7,94	35,44
Omsal	5,90	26,34	Tamsulosin-Ratiopharm	8,16	36,45
Prostamnic	8,19	36,56	Tanyz	9,22	41,15
Proximic	6,83	30,50	Uprox	9,16	40,88
Symlosin SR	6,83	30,50	Urostat	8,09	36,14

Tab. 14 Ceny tamsulosinu 30 tbl v Polsku

Spojené státy americké

Cenu operací v USA jsem získala z odborných článků. TVPE podle článku *The cost of radical prostatectomy: retrospective comparison of open, laparoscopic, and robot-assisted approaches* [48] činí 1870 USD pouze za operaci. Při aktuálním kurzu 1 USD = 0,7588 EURO [49] je částka 1418,96 €. Cena hospitalizace je v rozmezí od 474 do 1191 USD (359,67-903,73 €)[48].

Druhým zdrojem je *An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia* [50]. Průměrná cena TURP operace

byla 793,60 USD (602,18 €) a průměrná celková cena byla vypočítána na 6818 USD (5173,50 €) [50].

Tamsulosin je v USA v prodeji pod obchodním názvem Flomax. Balení 30 tablet Flomaxu 0,4mg stojí 50,85 USD (38,59 €) [51].

Finanční náklady

Ročních náklady medikamentózní a chirurgické léčby BHP jsem stanovovala v jednotlivých zemích. Stanovení finančních nákladů operace TURP bylo vypočítáno pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Náklady TURP} = \text{cena operace} + (\text{cena hospitalizace 1 den} * 5) \quad \text{vzorec 1}$$

Finanční náklady TURP se skládají z ceny operace a ceny hospitalizace za jeden den, která je vynásobená počtem dnů hospitalizace po zákroku. Pro TURP je střední doba hospitalizace obvykle 5 dní.

Pro výpočet nákladů TURP na Slovensku jsem použila průměrnou částku, kterou proplácí pojišťovna na oddělení Urologie v Prešově a náklady ve Vojenské nemocnici Bratislava jsem vypočítala podle vzorce 1. Průměrné náklady TURP na Slovensku jsem vypočítala jako průměr těchto sum.

Prešov.....648 €

Bratislava.....808 €

Průměrné náklady TURP na Slovensku = 728 €

V Rakousku je cena operace zahrnuta v ceně hospitalizace. Celková cena TURP s pětidenní hospitalizací činí 3580,5 €.

Vzorec 1 nebyl použit pro výpočet nákladů TURP v Německu a Polsku. Tyto státy mají odlišné cenění, jak jsem zmiňovala v předešlém textu. Německo má celkovou cenu TURP okolo 2700 €, Polsko 461,06 € (2058,77 PLN). Náklady TURP v USA jsou stanoveny již uvedeny v minulé kapitole, jsou přibližně 5173,50 € (6818 USD) [50].

Náklady druhé operace TVPE byly počítány podobně jako TURP. Střední délka pobytu na oddělení po TVPE je 8 dní.

$$\text{Náklady TVPE} = \text{cena operace} + (\text{cena hospitalizace 1 den} * 8) \quad \text{vzorec 2}$$

V Rakousku celkové náklady byly spočítány na 5728,80 €. Cena TVPE v Německu je podle DRG systému přibližně 7000 €. Polské náklady TVPE byly 1307,84 € (5839,9 PLN). Ceny TVPE nejsou na Slovensku přesně stanoveny, proto stanovená částka byla vypočítána jako průměr plateb od pojišťoven (648,02 €).

V USA náklady TVPE byly vypočítány podle vzorce 2. Cenu hospitalizace jsem stanovila průměrem daného rozmezí na 631,70 € (832,5 USD) na den. Celkové náklady TVPE činily 6472,56 € (8530 USD).

Roční náklady medikamentózní léčby tamsulosinem jsem stanovila výpočtem cen 12 balení po 30 tabletách. Volila jsem cenu léčiva se stejným názvem, pokud se u daných států vyskytoval. Pro Slovensko a Polsko jsem počítala náklady Fokusinu, v Německu a Rakousku Tamsulosin HEXAL 0,4 mg retard a v USA náklady Flomaxu. Náklady v Německu představují ceny 18 balení po 20 tabletách. Vypočítané roční náklady léčby tamsulosinem jsou vypočítány v tab.15

Roční náklady léčbou tamsulosinem		
stát	cena 30 tbl	roční náklady
Slovensko	8,55 €	102,60 €
Polsko	6,64 € (29,63 pln)	79,68 € (355,56 pln)
Německo	22,10 €	265,14 €
Rakousko	9,10 €	109,20 €
USA	38,59 € (50,85 USD)	463,08 € (610,20 USD)

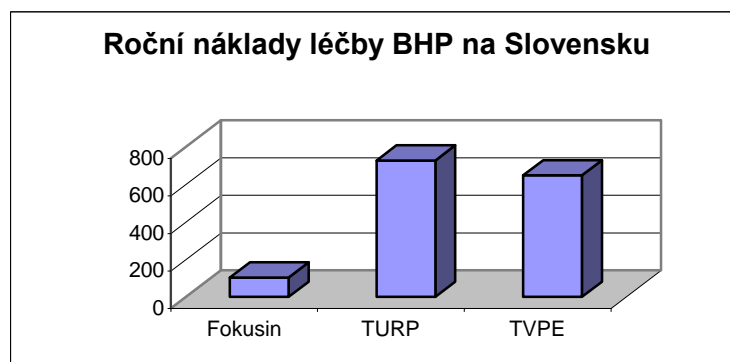
Tab. 15 Roční náklady léčbou tamsulosinem

Porovnání nákladů

Cílem studie bylo porovnání ročních nákladů léčbou tamsulosinem a operační léčby BHP.

Slovensko

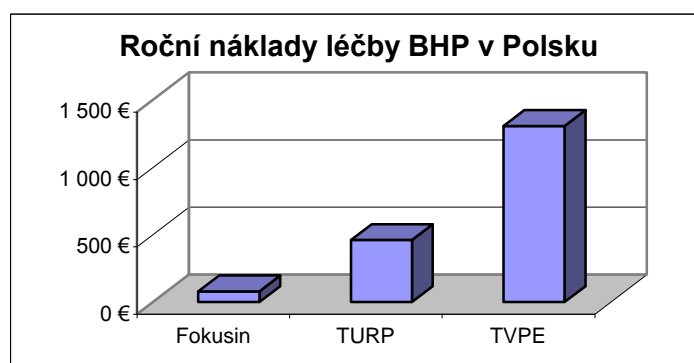
Roční náklady medikamentózní léčby Fokusinem na Slovensku činily 103 €. Porovnáním náklady byly nižší než náklady operací. Průměrná částka placená pojišťovnami na Urologické klinice byla přibližně šestinásobně vyšší než vypočítané roční náklady Fokusinu. Náklady jsou zobrazeny v grafu 9.



Graf 9 Roční náklady léčby BHP na Slovensku

Polsko

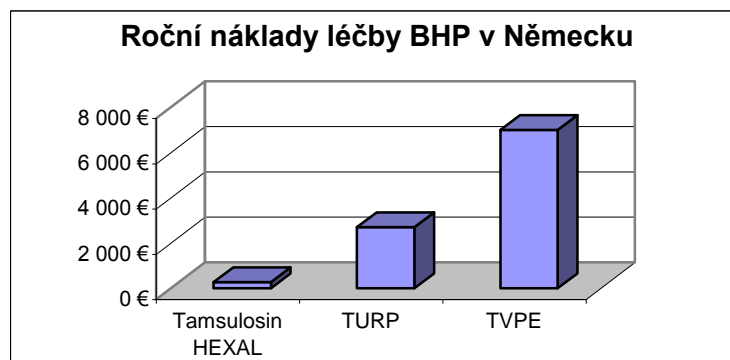
Porovnání nákladů v Polsku stanovilo jako nejvíce nákladnou terapii BHP ze zvolených metod TVPE. Vyčíslena byla na přibližně 1308 €. Roční léčba Fokusinem byla vykalkulována na 80 € a TURP na 461 €. Medikamentózní léčba je čtyřikrát méně nákladná než TURP. Náklady jsou přehledně na grafu 10.



Graf 10 Roční náklady léčby BHP v Polsku

Německo

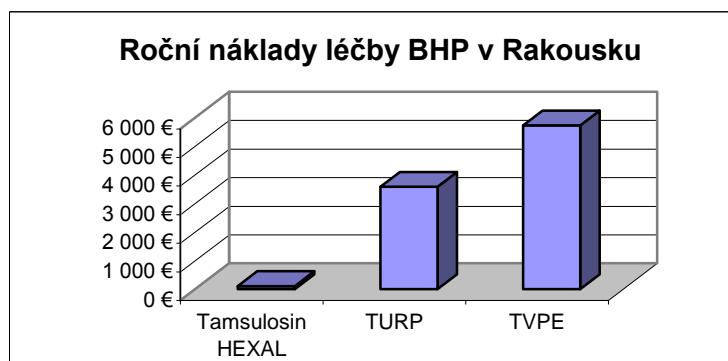
V Německu náklady medikamentózní terapie BHP jsou také nejnižší z vybraných metod. Roční terapie Tamsulosinem HEXAL 0,4 mg retard jsou vypočítány na 265 €. Rozdíl v nákladech s TURP je o 2523 € a s TVPE 6823 € méně.



Graf 11 Roční náklady léčby BHP v Německu

Rakousko

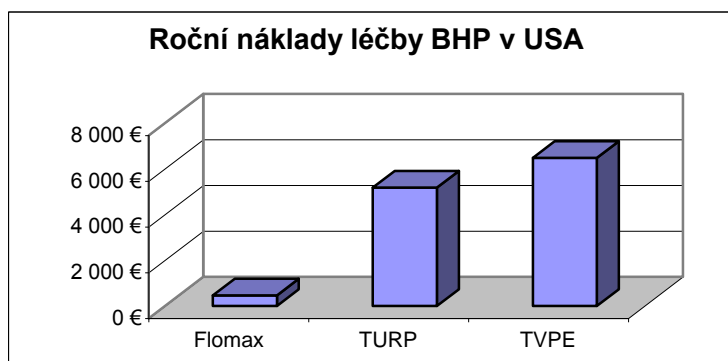
Srovnání nákladů v Rakousku je podobné. Medikamentózní terapie Tamsulosinem HEXAL 0,4 mg retard je vypočítána na 109 €. Náklady chirurgické léčby jsou v porovnání s TURP asi třicetinásobně vyšší a s TVPE padesátinásobně. Porovnání nákladů je v grafu 12.



Graf 12 Roční náklady léčby BHP v Rakousku

USA

Ve Spojených státech amerických náklady chirurgické léčby byly významně vyšší. TURP stála 5174 € a TVPE 6473 €. Roční náklady Flomaxu 463 € jsou přibližně jedenáctkrát a čtrnáctkrát menší než TURP a TVPE. Viz graf 13.



Graf 13 Roční náklady léčby BHP v USA

Závěr

Roční náklady činí na Slovensku terapií tamsulosinem, TURP a TVPE částky 103 €, 728 € a 648 €. V Polsku byly náklady 80 €, 461 € a 1308 €, v Německu 265 €, 2700 € a 7000 € a v Rakousku 109 €, 3581 € a 5729 €. USA má náklady 463 €, 5174 € a 6473 €.

Finanční náklady terapie BHP jsou nákladnější u chirurgické léčby. Výrazně několikrát převyšují roční náklady léčby tamsulosinem. Největší rozdíl v částce mezi

roční medikamentózní léčbou a chirurgickými výkony je v Rakousku. Náklady tamsulosinu jsou více jak třicetkrát nižší než TURP a padesátkrát nižší než TVPE. Nejmenší rozdíly v nákladech jsou mezi TURP a léčbou tamsulosinem v Polsku, rozdílná částka je 381 €. Velké rozdíly nevykazují také náklady na Slovensku. Zde není však stanovená pevná částka TVPE. Srovnáním vypočítané průměrné ceny TURP a nákladů tamsulosinu činí na Slovensku rozdíl v částce 625 €.

Jako dražší operace v pozorovaných zemích vychází TVPE. V Německu je rozdíl v ceně v porovnání s TURP 4300 €. Rozdíl v částce v USA činí 1299 € a v Polsku 847 €. Na Slovensku je cena placená pojišťovnou paušální. V Rakousku je cena operací v ceně hospitalizace. Protože je střední délka hospitalizace delší než u TURP, je TVPE nákladnější.

DISKUZE

V posledních letech přibývá počet pacientů s BHP. Na Urologické klinice ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové od roku 2004 počet pacientů s diagnózou BHP ročně přesahuje hodnotu 2000. Nejvyšší počet pacientů s BHP (2154) ve sledovaném období byl v roce 2004. Zvyšuje se i počet předepsaných receptů, průměrně se předepisuje 2491 receptů ročně. Na jednu návštěvu vzrostl počet předepsaných receptů z 0,38 v roce 2003 na 0,63 receptů v roce 2006. Procentuální zastoupení TURP k počtu operovaných pacientů s BHP na klinice poklesl od roku 2003 z 11,76 % na 5,47 % v roce 2007. TVPE zaznamenala pokles z 1,24 % v roce 2006 na 0,56 % v roce 2007. Výsledky studie potvrzují změnu strategie léčby BHP. Více se používá méně nákladnější medikamentózní terapie a odstupuje se od klasické chirurgické léčby.

Podle Švihry a kol. [52] na Slovensku dochází také k růstu medikamentózní terapie BHP a současně k poklesu chirurgické léčby. Pokles celkového počtu operací prostaty byl z 3050 na 2116 v letech 1995 a 2004 [52]. Autoři uvádějí také klesající počet otevřených prostatektomií a TURP v Rakousku [52].

Počet prostatektomií klesl podle Bárdoše a kol. [53] také v západních zemích z důvodu vyšších nákladů léčby BHP. Například cena TVPE stojí na Klinice a poliklinice urologie při Univerzitě v Bonnu 7000 €. V porovnání s medikamentózní léčbou je tato částka mnohokrát větší.

Větší uplatnění medikamentózní terapie zřejmě souvisí také s nárůstem počtu léčivých přípravků na trhu. V medikamentózní terapii se využívají především skupiny α -lytika a inhibitory 5- α -reduktázy. Na českém trhu bylo v r. 1997 registrovaných 5 α -lytik a 1 finasterid, zastupující inhibitory 5- α -reduktázy. V r. 2002 byl počet α -lytik 15 a finasteridů 3. Větší nárůst α -lytik nastal v r. 2005, finasteridů o rok později. V r. 2008 bylo registrovaných už 54 α -lytik a 24 finasteridů.

Výsledky této studie potvrdily, že nejmenší finanční náklady BHP jsou u medikamentózní terapie. Ze zvolených metod je roční léčba tamsulosinem (α -lytikum) výrazně lacinější. V USA roční náklady terapie tamsulosinem byly 463 €. Porovnáním ročních nákladů v evropských zemích jsem zjistila, že na Slovensku (103 €) a v Rakousku (109 €) jsou částky téměř stejné, okolo 100 €. V Polsku byly roční náklady 80 €. V Německu jsem vypočetala náklady tamsulosinu na 265 €. Carballido a kol. [54] stanovily průměrné roční náklady léčbou tamsulosinem ve Španělsku na 346 €. Studie Johansena a Istada [55] vyhodnotila čtyřletou léčbu tamsulosinem na 2054 €. Roční

náklady tamsulosinu po přepočtu vychází asi 514 €. Výpočet nákladů záležel na ceně zvoleného přípravku.

Problematické bylo stanovení nákladů operačních výkonů. Jednotlivé země nemají stejný způsob financování výkonů ve zdravotnictví. Ve Spolkové republice Německo je zaveden tzv. G-DRG systém, který stanovuje jednotnou cenu pro diagnózu. Ceny si jednotlivé nemocnice modifikují. Slovensko tento systém nepoužívá. Cena výkonu záleží na dohodě mezi poskytovatelem zdravotní služby a zdravotní pojišťovnou a je většinou účtována jako paušál na konkrétním oddělení. V Polsku určitou část nákladů operace proplácí Narodowy Fundusz Zdrowia. Náklady TURP a TVPE ve vybraných zemích činily 728 € a 648 € na Slovensku, 461 € a 1308 € v Polsku, 2700 € a 7000 € v Německu, 3581 € a 5729 € v Rakousku a 5174 € a 6473 € v USA. Náklady operací na Slovensku jsou nejvíce problematické, byly vypočítány z průměrných částek, které proplácí pojišťovny.

Johansen a Istad [55] ve své studii vyhodnotily náklady TURP po čtyřech letech na 5655 € a tamsulosinu na 2054 €. Náklady po patnácti letech stanovily na 50471 € a 40528 € za léčbu tamsulosinem [55]. Výsledky ukazují, že nižší finanční náklady jsou u terapie tamsulosinem.

Výsledkem studie Saigala a kol. [56] bylo stanovení medikamentózní léčby jako méně nákladnější terapie než chirurgická léčba. Průměrné pětileté náklady byly u medikamentózní terapie 1618 USD (1228 €) a u chirurgické terapie 11601 USD (8803 €) [56].

DiSantostefano, Biddle a Lavelle [57] ve své studii uvádějí jako méně nákladnou léčbu α -lytiky. Kromě terapie α -lytiky sledovali náklady terapie metodou WW, inhibitory 5- α -reduktázy, kombinovanou terapii, TURP a TUMT v průběhu 20 let. První rok léčba α -lytiky stála 628 USD (477 €), léčba inhibitory 5- α -reduktázy 900 USD (683 €). Náklady TURP v prvním roce činily 7201 USD (5464 €) [57]. Kromě metody WW je terapie α -lytiky nejméně nákladnou i během dvacetileté terapie [57].

I když je chirurgická léčba nákladnější, je stále v terapii BHP používána. Přistupuje se k ní při selhání nebo intoleranci medikamentózní léčby a tzv. absolutních kritérií [31]. Vývoj léčby směřuje k méně invazivním metodám, které zastupují např. vizuální laserová ablace prostaty, holmium-laserová resekce prostaty nebo TUNA. Otevřené operace jsou méně používány a spíše se provádí transuretrální výkony.

Pro pacienta je medikamentózní léčba BHP přijatelnější. Většina pacientů se chirurgického výkonu obává. Farmakologická terapie je jednoduchá a pacientovi

s mírnými až středními symptomy BHP pomáhá. Přínosem jsou také fytopreparáty, které jsou dostupné i bez receptu, a jejich užívání v dnešní době zaujímá nemalou část medikamentózních přípravků určených pro léčbu BHP. Používají se jako potravinové doplňky ve formě čajů, granulátů či tablet, nebo jsou součástí vyráběných léčivých přípravků [20]. Nejvíce používané extrakty jsou *Serenoa repens* a *Pygeum africanum*, které jsou obsažené například v přípravcích Prostamol uno, Capistan, Prostatonin nebo Triomen [2, 6, 19, 29].

Hutchison, Farmer a kol. [58] uvádějí ve své práci procentuální zastoupení předepsaných receptů na fytopreparáty, α -lytika a inhibitory 5- α -reduktázy v 6 evropských státech. Například v Německu činily 36,8 %, 60,4 % a 2,8 % a v Polsku 15,9 %, 77 % a 7,2 %. Z medikamentózní terapie se používaly nejvíce α -lytika a z nich tamsulosin. Uvádějí také, že z celkové terapie BHP měla největší zastoupení medikamentózní léčba (73,5 %). Chirurgická terapie se uplatňovala průměrně u 2,7 % a terapie metodou WW u 23,8 %. Největší procentuální zastoupení chirurgické terapie bylo v Německu (5,2 %), metody WW ve Velké Británii (54,6 %) [58].

ZÁVĚR

Benigní hyperplazie prostaty je progredující onemocnění často se vyskytující u starších mužů. Diagnostika BHP podle EUA Guidelines se provádí zjištěním anamnézy pacienta, fyzikálním vyšetřením, vyšetřením per rectum, stanovením hladiny PSA, vyšetřením moči a stanovením I-PSS. Vyšetřením per rektum se určuje velikost, symetrie a povrch prostaty [1, 6].

Léčba se stanovuje podle hmotnosti prostaty, hladiny PSA a skóre I-PSS. Pacienti s mírnými příznaky I-PSS pod 7, prostatou do 30 - 40 g a PSA 1,5 ng/ml jsou sledováni - tzv. watchful waiting. Medikamentózní léčba se používá při terapii pacientů se středními až těžkými symptomy s I-PSS větším než 7. Pacientům s hmotností prostaty do 30-40 g a s hladinou PSA do 1,5 ng/ml se doporučují alfablokátory. Inhibitory 5- α -reduktázy se používají při hmotnosti prostaty nad 30-40 g a PSA nad 1,5 ng/ml. Chirurgická terapie se volí u pacientů s těžkými symptomy [1, 2, 11].

Farmakologická terapie BHP nejvíce využívá alfablokátory, inhibitory 5- α -reduktázy, jejich kombinace a fytoterapeutika [4]. Rozvoj přípravků na trhu zvýšil jejich uplatnění.

Transuretrální resekce prostaty je z chirurgických metod nejčastější - tzv. zlatý standard. Operace zlepšuje maximální průtok moči, snižuje postmikční reziduum o 60 % a zlepšuje symptomy BHP [1, 33]. Otevřené operace se používají jen u velkých prostat. Více se poslední dobou uplatňují méně invazivní metody [11].

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ

- 1 de la Rosette J., Alivizatos G., Madersbacher S., Rioja Sanz C., Nordling J., Emberton M., Gravas S., Michel M.C., Oelke M. EAU Guidelines on Benign prostatic hyperplasia. European Association of Urology 2008
- 2 Verner P. Benigní hyperplazie prostaty. Maxdorf, Praha 2005
- 3 Lukeš M., Záleský M., Urban M. Nové trendy v konzervativní léčbě benigní hyperplazie prostaty. Urologie pro praxi 2006.1: 12-14
- 4 Herber O. a kol. Onemocnění prostaty: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005
- 5 Zámečník L., Novák K., Dvořáček J. Současné trendy v léčbě benigní hyperplazie prostaty. Urologie pro praxi 2004. 6
- 6 Klečka J., Hora M. Benigní hyperplazie prostaty a současné trendy v léčbě. Urologie pro praxi 2007. 3: 120-126
- 7 www.stefajir.cz/?q=prostata 24.4.2009
- 8 Verner P. Benigní hyperplazie prostaty. Remedia 2004.14 4
- 9 Kolombo I., Porš J., Poršová M., Poněšický J., Hain J. a kol. Benigní hyperplazie prostaty-BPH.Urologie pro praxi, 2008. 9(3): 138-142
- 10 Dvořáček J., Pavlík I. Hyperplazie prostaty, diagnostické a léčebné možnosti. Lékařské listy 2005. 26: 3-6
- 11 Pacík D. Nezhoubné zbytnění prostaty. Lékařské listy 2007. 14: 14-15
- 12 Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Reviews in Urology 2004.Vol.6 Suppl.9: S3-S10
- 13 Kristal A.R., Arnold K.B., Schenk J.M., Neuhouser M.L., Goodman P., Penson D.F., Thompson I.M. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the prostate cancer prevention trial. American journal of epidemiology 2008. Vol.167,No.8: 925-934
- 14 Parsons J.K., Bergstrom J., Silberstein J., Barrett-Connor E. Prevalence and characteristics of LUTS in men aged ≥ 80 years. Urology 2008. Vol.72, Issue 2: 318-321
- 15 Anděl I. Vyšetřovací postup u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. Urologické listy 2004. 4: 30-34
- 16 Slawin K.M., Shariat S., Canto E. BPSA: A novel serum marker for benign prostatic hyperplasia. Reviews in urology 2005.Vol.7, Suppl.8, S52-S56
- 17 Sedmík J., Mihulová I., Nádeníček P. Konvenční rentgenová vyšetření vývodných cest močových. Urologické listy, 2006. 4(2)
- 18 Lukeš M., Záleský M., Zachoval R., Heráček J., Sachová J., Urban M. Nové trendy v chirurgické léčbě BHP- méně invazivní postupy. Urologie pro praxi 2006.2: 56-59
- 19 Broďák M., Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky. Urologie pro praxi 2006.5: 210-213
- 20 Veselský Z. Moderní farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty. Urologie pro praxi 2007. 8 (5): 223-228
- 21 Klečka J., Hora M. Benigní hyperplazie prostaty a současné trendy v léčbě. Urologie pro praxi 2007. 3: 120-126
- 22 Veselský Z., Vanžura M. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty- srovnání léčiv a jejich indikace. Praktické lékařství 3/2006
- 23 Martínková J., Chládek J., Mičuda S., Chládková J. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Grada Publishing, Praha 2007
- 24 Poršová M., Kolombo I., Porš J., Kobzanová R., Pabišta R. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty. Urologie pro praxi, 2008. 9(5):223-229
- 25 Schraml J. Role a místo inhibitorů 5-alfa-reduktázy v léčbě benigní hyperplazie prostaty. Urologické listy 2004. 4
- 26 Klečka J., Hora M., Běhounek P. Kombinovaná léčba benigní hyperplazie prostaty, ano či ne?. Urologie pro praxi 2008. 9(2):54-60

- 27 Chamzin A. Kombinovaná léčba BHP-aktuální stav. Urologické listy 2008. 6(3):55-58
- 28 Veselský Z. Význam fytoterapie u nemocných s benigní hyperplazií prostaty. Urologie pro praxi 2006. 5: 220-225
- 29 Zámečník L., Schánílec J. Fytofarmaka v léčbě benigní hyperplazie prostaty; REMEDIA 2004. 14: 434-436
- 30 Verner P. Mepatricin; Farmakoterapie 2007. 3: 219-223
- 31 Macek P. Léčba benigní hyperplazie prostaty. Lékařské listy 2007. 19: 26-28
- 32 Klečka J., Hora M. Miniinvasivní léčba benigní hyperplazie prostaty laserem. Lékařské listy 2006. 5: 10-11
- 33 Pacík D. Transuretrální resekce prostaty jako zlatý standard v operační léčbě benigní prostatické hyperplazie. Urologie pro praxi 2001. 1: 15-19
- 34 <http://www.muschealth.com/gs/TandP.aspx?PageID=P09349> 24.4.2009
- 35 Schmidt J.D., Doyle J., Larison S. Prostate cryoablation: Update 1998. CA: A Cancer Journal for Clinicians 1998. 48(4):239-253
- 36 Chuang Y., Giannantoni A., Chancellor M.B. The potential and promise of using botulinum toxin in the prostate gland. Journal compilation, BJU International 2006. Vol. 98, Issue 1, p 28-32
- 37 Goya N., Ishikawa N., Ito F., Ryoji O., Tokumoto T., Toma H., Yamaguchi Y. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. The journal of urology 1999. Vol. 162, 383-386
- 38 www.aislp.cz 27.3.2009
- 39 Věstník Státního ústavu pro kontrolu léčiv ročník 2007
- 40 [http://www.health.gov.sk/redsys/rsi.nsf/0/f9bff251249d1b66c125752300520a4c/\\$FILE/cast_A_zoznam%20liekov.xls](http://www.health.gov.sk/redsys/rsi.nsf/0/f9bff251249d1b66c125752300520a4c/$FILE/cast_A_zoznam%20liekov.xls)
- 41 www.medizinfuchs.de/suche 24.3.2009
- 42 Therapie-tipps vydání Nr. 47/ Jännner 2007
- 43 http://www.noegkk.at/mediaDB/MMDB117286_TT47_Jaen2007%20formatiert.pdf
- 44 Therapie-tipps vydání Nr. 49/April 2007
- 45 http://www.noegkk.at/mediaDB/MMDB119535_TT%2004%202007.pdf
- 46 Therapie-tipps vydání Nr. 67/ Jännner 2009
- 47 <http://www.noegkk.at/mediaDB/Therapietipp%20%2001%202009.pdf>
- 48 Borówka A., Antoniewicz A., Jarzowski P. Analiza kosztów rzeczywistych wybranych procedur urologicznych i wielkości refundacji tych kosztów przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Przegląd Urologiczny 2007. 8/3 (43)
- 49 www.doz.pl/apteka 20.11.2008
- 50 www.nbp.pl/Kursy/Kursy.html Tabela kursów nr 53/A/NBP/2009 z dnia 2009-03-17 17.3.2009
- 51 Joseph J.V., Leonhardt A., Patel H.R.H. The cost of radical prostatectomy: retrospective comparison of open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. J.Robotic Surg. 2008, 2:21-24
- 52 www.finance.yahoo.com 27.1.2009
- 53 Black L., Naslund M. J., Gilbert T. D., Davis E. A., Ollendorf D.A. An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. The American journal of managed care 2006. 12: 99-110
- 54 www.flexyx.com/F/Flomax.html 24.4.2009
- 55 Švihra J., Baška T., Szalayová A., Bushnell D.M., Macko L., Poliak L., Lupták J., Kliment J. Medikamentózne a chirurgická liečba benígnej hyperplázie prostaty v Slovenskej republike – prierez 10ročným sledovaním. Urologie pro praxi 2006. 4: 168-170
- 56 Bárdoš A., Horňák, M., Novotný V. Transuretrálna resekcia prostaty v liečbe benígnej prostatickej hyperplázie. Bratisl. lek. Listy 2001. 102 (2): 79-83
- 57 Carballido J., Ruiz-Cerdá J.L., Unda M., Baena V., Campoy P., Manasanch J., Slob J. Evaluación económica del tratamiento médico de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en España en atención especializada. Aplicación al coste-efectividad de dos

- fármacos habitualmente utilizados en su tratamiento; Actas Urológicas Españolas 2008. 32(9):916-925
- 55 Johanson T.E., Istad J.A. Long-term cost analysis of treatment options for benign prostatic hyperplasia in Norway. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 2007. Vol. 41, Issue 2, p 124-131
- 56 Saigal C.S., Movassaghi M., Pace J., Joyce G. Economic evaluation of treatment strategies for benign prostatic hyperplasia – Is medical therapy more costly in the long run?. The journal of urology 2007. Vol.177,1463-1467
- 57 DiSantostefano R.L., Biddle A.K., Lavelle J.P. An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia. BJU International 2006. Vol. 97, Issue 5, p 1007-1016
- 58 Hutchison A., Farmer R., Verhamme K. Berges R., Navarrete R.V. The Efficacy of Drugs for the Treatment of LUTS/BPH, A Study in 6 European Countries. European Urology 2007. Vol.5, Issue 1, p 207-216